Aus der Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten der Universität
W ü r z b u r g
Vorstand: Professor Dr. med. H. S c h u e r m a n n

DIE ANDROGENE UND IHRE WIRKUNG

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät
der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg

zur

Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Wolfram Engert
aus Bautzen

Würzburg 1957

Aus der Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten der Universität
W ü r z b u r g
Vorstand: Professor Dr. med. H. S c h u e r m a n n

DIE ANDROGENE UND IHRE WIRKUNG

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät
der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg

zur

Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Wolfram Engert
aus Bautzen

Würzburg 1957

Referent: Privat-Dozent Dr.med. R. D o e p f m e r
Korreferent: Professor Dr.med. H. S c h u e r m a n n

Tag der mündl. Prüfung:
19. Juli 1957.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	Einleitung	1
II.	Die Androgene	2
III.	Kastration und ihre Folgen	5
	1. Biologische Auswirkung und Folgen für den Stoffwechsel bei	
	a) Präpuberaler Kastration	6
	b) Postpuberaler Kastration	10
IV.	Biologische Wirkung der Androgene, ihr Einfluß auf den Stoffwechsel und auf	
	1. Geschlechtsorgane	12
	2. Brustdrüsen	13
	3. Allgemeine Wirkung auf den Stoffwechsel	14
	a) Stickstoff-Retention	14
	b) Kreatin-Ausscheidung	16
	c) Nieren-Effekt	16
	d) Wirkung auf den Elektrolyt- und Wasserhaushalt	17
	e) Wirkung auf das hämatopoetische System	18
	f) Haut- und Schleimhaut-Effekte	19
	g) Regenerations-Wirkung	19
V.	Extra-genitale Androgenquellen	20
VI.	Die Androgen-Therapie	21
VII.	Eigene Untersuchungen und Ergebnisse	34
VIII.	Zusammenfassung	42
IX.	Übersicht über die Androgenpräparate	44
X.	Literaturverzeichnis	I

EINLEITUNG

Der Hoden bildete auf Grund seiner Lokalisation und leichten Zugänglichkeit die erste endokrine Drüse, deren Funktion schon vor mehr als 2000 Jahren untersucht wurde. Die ersten der Nachwelt überlieferten Beobachtungen von endokrinologischer Bedeutung berichten von Kastrationen, die an Tieren und Menschen vorgenommen wurden. Schon Aristoteles beschrieb deren Auswirkung auf Sexualtrieb, Haarwuchs und Stimme. Auch im Orient waren diese Kastrationsfolgen bekannt; Eunuchen wurden deshalb als Haremswächter in Dienst genommen. Bis zum 18. Jahrhundert sangen wegen ihrer hohen Stimme Kastraten in Kirchenchören. In den Riten der Skopten, einer geheimen religiösen Sekte in Rumänien und Rußland, kam der Kastration eine wesentliche Bedeutung zu. Diese Sekte lieferte auch das Material für die ersten klinischen Studien über den Hypogonadismus bei Männern.

Im Laufe des letzten Jahrhunderts nahmen die Kenntnisse über die Bedeutung der endokrinen Drüsen zu. Dies veranlaßte zahlreiche Ärzte, Chemiker, Pharmakologen und Physiologen zu umfangreichen experimentellen und klinischen Untersuchungen.

Die eigentliche Geburtsstunde der Endokrinologie war im Jahre 1848, als BERTHOLD an Hühnern die Beobachtung machte. daß die Kastrationsfolgen ausbleiben, wenn man den entfernten Hoden wieder an einer anderen Stelle des Körpers implantiert. Wenige Jahre später (1889) stellte BROWN-SEQUARD die verjüngende Wirkung von Hodenextraktinjektionen durch Selbstversuch fest. Damit war die erste Form einer Hormontherapie gegeben. Inzwischen haben wir ein so reichhaltiges Material an experimentellen und klinischen Untersuchungen, daß es jetzt möglich ist, ein abgerundetes Bild von der Funktion der Hoden und ihrer Rolle in den wechselseitigen Beziehungen der endokrinen Organe untereinander zu entwerfen.

Die wichtigste Aufgabe der Testes besteht in der Erhaltung der Art. Sie wird gewährleistet durch zwei verschiedene, jedoch eng zusammenhängende Mechanismen; erstens durch die Spermatogenese, durch die die primitiven Samenzellen der Tubuli seminiferi zu befruchtungsfähigen Spermatozoen heranreifen können und zweitens durch die Bildung von Androgenen in den interstitiellen Zellen oder Leydig-Zellen. Diese Sexualhormone bewirken den Descensus der Hoden und fördern speziell das Wachstum der männlichen Geschlechtsorgane. Die akzessorischen Geschlechtsorgane werden unter ihrem Einfluß so entwickelt, daß sie den Samen transportieren können. Die androgene Sekretion gewährleistet auch die Entwicklung und das Fortbestehen der männlichen sekundären Geschlechtscharakteristika; außerdem ist sie von besonderer Wichtigkeit für die Aufrechterhaltung einer normalen Spermatogenese.

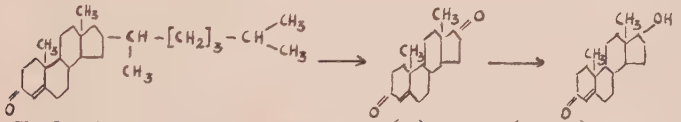
Zwischen Testes und Hypophysenvorderlappen bestehen nach HOHLWEG normalerweise quantitative hormonale Beziehungen derart, daß bestimmte Mengen an Hypophysenvorderlappenhormonen bestimmte Mengen Sexualhormone in den Gonaden entstehen lassen. Diese üben eine hemmende Rückwirkung auf die Sekretion des HVL aus, sodaß durch die gebildeten Keimdrüsenhormone die gonadotrope Funktion des HVL in physiologischen Grenzen gehalten wird. Den hormonalen Beziehungen zwischen HVL und Keimdrüsen ist nach HOHLWEG und JUNKMANN noch ein im Hypothalamus liegendes Sexualzentrum übergeordnet.

DIE ANDROGENE UND IHRE CHARAKTERISTIKA

Die Experimente von BERTHOLD, AUCEL und PEZARD beweisen, daß der Hoden die wichtigste Quelle der biologisch wirksamen Androgene darstellt. FRANK und HARROW stellten Extrakte aus männlichem Urin her und entdeckten, daß sie androgen wirksam waren. Damit wurde zugleich der Beweis erbracht, daß die männlichen Sexualhormone mit dem Urin ausgeschieden werden.

BUTENANDT und seinen Mitarbeitern gelang es noch vor der Entdeckung des Testeshormons durch LAQUEUR, die mit dem männli-

chen Urin ausgeschiedenen Androgene als Androsteron und Dehydroisoandrosteron zu isolieren. DAVID und seine Mitarbeiter isolierten daraufhin wenig später das wirksamste Androgen, Testosteron, aus dem Bullenhoden. Die Synthetisierung von Testosteron ist nach BUTENANDT und HANISCH, RUZICKA und WETTSTEIN über Androstendion aus Dehydroisoandrosteron und nach OPPENAUER auch durch Dehydrierung von oxydiertem Acetoxyandrosten möglich. Eine vereinfachte Methode zur Herstellung von Testosteron stammt von DIRSCHERL und HANISCH. Sie oxydierten Cholestenon zu Androstendion, welches nach MAMOLI mit gärender Hefe zu Testosteron hydriert wird.



Cholestenon ⟶ Androsten(4)-dion8(3,17) ⟶ Testosteron

TWOMBLY berichtet von neuen Synthesen, der Testosteronsynthese von TURNER und der Methyltestosteron-Synthese von MAC PHILLAMY und SCHOLZ. Hierbei wird ein radioaktives Grignard-Reagens zu Androstendionenoläthyläther gegeben. Durch Hydrolyse der Enoläthyl-Gruppe mit Schwefelsäure entsteht dann Methyltestosteron. 1955 gelang JOHNSON, PAPPO, BANNISTER und PIKE die Testosteron-Synthese aus Dimenthoxynaphthalen, einem Bestandteil des Steinkohlenteers. Sie weisen jedoch in ihrer Veröffentlichung darauf hin, daß diese Herstellungsmethode noch keine praktische Bedeutung hat.

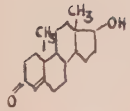
Da Testosteron im Körper eine überaus große Wirkung entfaltet, nimmt KOCH an, daß es wahrscheinlich das einzige Hormon ist, welches vom Hoden produziert wird. Es konnte bisher nur aus dem Bullen- und Hengsthoden isoliert und im Urin nicht nachgewiesen werden. Die weniger wirksamen, mit dem Urin ausgeschiedenen Androgenverbindungen Androsteron und Dehydroisoandrosteron sind als Stoffwechselprodukte aufzufassen. Sie konnten bisher noch nicht aus dem Testesgewebe gewonnen werden. Biologisch aktive Androgene sind im Urin von Männern, Frauen und Kindern beiderlei Geschlechts nachzuweisen. Zu ihnen rechnen Androsteron, Dehydroisoandrosteron und im Urin gesunder

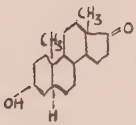
Frauen gelegentlich Isoandrosteron. MASON fand im Urin gesunder Männer und auch bei NNR-Tumoren beider Geschlechter ein weiteres aktives Androgen, das Hydroxyandrosteron, von etwa derselben Wirkung wie Dehydroisoandrosteron. Als inaktive Verbindung hat MARRIAN Hydroxyaetiocholan nachgewiesen. Dies ist ein Stereoisomer vom Androsteron und Androstentriol.

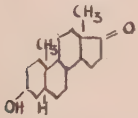
Die androgene Wirkung einer Substanz errechnet sich nach biologischen Testen, dem Kapaunen-Kamm-Test nach GALLAGHER, dem Prostata- oder Bläschendrüsen-Test nach KORENSHEVSKY oder nach chemischen Testen wie der 17-Ketosteroidausscheidung nach ZIMMERMANN.

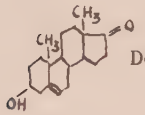
In Internationalen Einheiten (IE=IU=0,1 mg Testosteron) beträgt nach GALLAGHER der Androgengehalt des Urins in 24 Stunden beim Mann 63-68 IU, bei der Frau 42-56 IU. In der Kindheit und im Alter findet man für beide Geschlechter niedrigere Werte. Eunuchen scheiden ungefähr 1/3 des Normalwertes aus. Bei der Frau sinkt er nach Kastration um die Hälfte. Dieser Unterschied im Verhalten des männlichen und weiblichen Organismus wird auf eine unterschiedliche Nierenreaktion auf die Kastration zurückgeführt. HARRISON, LEMAN, MUNSON und LAIDLAW stellten bei Männern nach Kastration wegen Prostata-Karzinoms ein Absinken der androgenen Wirksamkeit um 35 % fest.

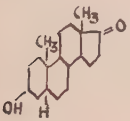
Das Grundskelett der Androgene besteht wie bei den anderen Steroidverbindungen aus einem Perhydrocyclopentanophenantren-Kern, dem Steran. Durch Substitutionen oder Additionen an den verschiedenen Kohlenwasserstoffatomen und durch Einführung von Doppelbindungen kann man die biologische Wirksamkeit dieser Substanzen bedeutend verändern. Auch in der Stereoisomerie (verschiedene Raumbeziehung der Radikale) besitzen wir eine solche Möglichkeit. Der Unterschied zwischen Androgenen und Oestrogenen liegt ganz allgemein darin, daß die Oestrogene einen höheren Sättigungsgrad haben. Aus nachfolgender Aufzeichnung einiger Androgene und Oestrogene ergibt sich ihre chemische Verwandtschaft.

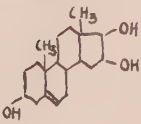

Testosteron

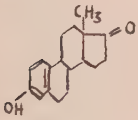

Androsteron

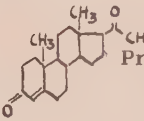

Isoandrosteron


Dehydroisoandrosteron


Aethiocholanol


Androstentriol


Oestron


Progesteron

KASTRATION UND IHRE FOLGEN

Unter Kastration versteht man einen vollständigen Ausfall der Androgenproduktion im Hoden. Sie wird entweder durch einen chirurgischen Eingriff herbeigeführt oder durch einen pathologischen Prozeß oder ein Trauma verursacht. Kastraten werden auch als Eunuchen bezeichnet. Ein partieller Ausfall der Sekretion von Sexualhormonen führt zu dem klinischen Bild des hypergonadotropen Hypogonadismus oder des Eunuchoidismus.

Die Folgen einer Kastration auf den physischen und physiologischen Status des Mannes hängen davon ab, ob die Kastration vor oder nach Abschluß der Pubertät eingetreten ist. Die Bedeutung der Pubertät liegt dabei in der Tatsache, daß zu diesem Zeitpunkt unter normalen Umständen die Ossifikation der Epiphysen und Entwicklung der Genitalien abgeschlossen ist. Die Kastrationsfolgen sind daher umso deutlicher, je jünger das Individuum zur Zeit der Kastration war. Ganz allgemein kann gesagt

achten, daß die vor dem 15.Lebensjahr kastrierten Eunuchen durchschnittlich 9 cm größer waren als die Spätkastraten. HAMILTON stellte dagegen bei 43 Eunuchen fest, daß die Körperlänge der präpuberalen Kastraten diejenige der Postpuberalen um durchschnittlich 4,4 cm übertraf.

Ein weiteres Charakteristikum des Eunuchen ist die weite Armspanne, die zur Körperlänge in keinem Verhältnis steht. Diese Männer zeichnen sich auch durch schmale Hände und Füße, grazile Finger und Zehen aus; sie neigen zu X-Bein- und Plattfußbildung.

Durch den nach der Kastration herrschenden Androgenmangel kann nach ALBRIGHT eine vertebrale Osteoporose eintreten. ALBRIGHT und REIFENSTEIN führen die Osteoporose auf eine Störung des Gewebsstoffwechsels zurück und sehen in ihr nicht in erster Linie eine Störung der Kalkablagerung. Es kann auch besonders in der Thoraxregion eine verspätete Ossifikation der vertebralen Epiphysen eintreten. Jeder Wirbelkörper besitzt ein Ossifikationszentrum an seiner kranialen und kaudalen Fläche. Wenn die Ossifikation dieser Zentren verspätet stattfindet, kommt es zu Deformationsbildungen, die vom Röntgenologen als Epiphysitis oder Osteochondritis bezeichnet werden. Die Epiphysen verknöchern unregelmäßig. Das Röntgenbild zeigt fleckartige Verkalkungen am kranialen und kaudalen Wirbelende. Bei Wirbelsäulenbelastung resultieren daraus Einbuchtungen der Wirbelkörper und Keilwirbelbildungen, die zu einer Dorsalwölbung des Rückgrates führen. Diese Deformationsbildung kann vielleicht eine Erklärung für die beim Eunuchen und Eunuchoiden häufig festzustellende Kyphose sein. Wahrscheinlich spielen dabei auch die herabgesetzte Muskelkraft und der verminderte Muskeltonus eine Rolle.

Als ein zusätzliches Sexual-Charakteristikum kann im Vergleich zur Frau beim Mann die bessere Muskelentwicklung angesehen werden. Deshalb wird auch erwartungsgemäß die Entwicklung der Muskulatur nach Kastration gehemmt. Das trifft speziell für einige gut ausgebildete Muskeln bei männlichen Tieren zu, wie zum Beispiel für die Kau- und Beinmuskeln. KOCHAKIAN, TILLOTSON, AUSTIN, DOUGHERTY, HAAG und COALSON beobachteten an kastrierten Mäusen Verringerung des Körpergewichtes und der Gesamtmuskel-

masse. Der größte Rückbildungseffekt war an Kopf- und Halsmuskeln und dem Musculus retractor penis festzustellen. PEDERSEN-BJERGAARD und TONNESEN konstatierten bei kastrierten und adrenalektomierten Ratten Abnahme der willkürlichen Muskeltätigkeit. Gewöhnlich stellt sich nach Kastration Obesitas ein, was besonders auffallend an Hüften, Unterbauch, Oberschenkel, Gesäß und Brust in Erscheinung tritt.

Obwohl Eunuchen zur Korpulenz neigen, liegt ihr Körpergewicht trotzdem unter dem Durchschnittsgewicht von Nichtkastraten derselben Größe und desselben Alters. HAMILTON führt das auf einen Verlust an Körpergewebe und -flüssigkeit zurück. Die verminderte Fähigkeit des Körpers, Elektrolyte und Wasser zu retinieren, steht in engem Zusammenhang mit den vorher beschriebenen Androgenwirkungen.

Präpuberale Kastration verhindert den Stimmwechsel, weil sich der Larynx nicht vergrößert und die Stimmbänder keine reifen Proportionen annehmen. Der Adamsapfel, welcher durch Verbindung der beiden Thyreoidknorpel gebildet wird und ein Geschlechtscharakteristikum für den erwachsenen Mann darstellt, tritt nicht unter der Halsfaszie hervor.

Die Haut ist auf Grund ihrer herabgesetzten Durchblutung und ihres Melaninmangels trocken, teigartig und blaß. Bei Sonneneinwirkung tritt kaum eine Bräunung ein. Die Sekretion der Talgdrüsen ist vermindert. Pusteln kommen nicht vor. Das Gesicht hat einen müden, senilen Ausdruck. Oft bilden sich bei relativ jungen Eunuchen schon Gesichtsfalten. Das obere Augenlid kann herabhängen.

Backen- und Schnurrbart bestehen nur aus lanugo-ähnlichen Haaren. Das Kopfhaar wächst reichlich und setzt bereits am lateralen Augenbrauenrand an. Kahlköpfigkeit ist ungewöhnlich. Das Schläfenhaar tritt im Alter nicht zurück. Achsel- und Schambehaarung sprossen dünn; die Behaarung am Körper und an den Extremitäten bleibt ebenfalls spärlich. Die Augenbrauen sind nicht buschig.

Die Epididymis atrophiert ziemlich stark nach präpuberaler Kastration.

Am Vas deferens und an den Bläschendrüsen erfahren die

Epithelien und fibromuskulären Gewebe starke Rückbildungen.

An der Prostata zeigen auch Epithel und fribromuskuläre Gewebe deutliche regressive Veränderungen. Diese Drüse atrophiert nach präpuberaler Kastration so stark, daß sie nicht mehr tastbar ist. RUDOLPH und STARNES beobachteten an männlichen kastrierten Ratten eine Gewichtsabnahme der Prostata von 505 mg auf 59 mg und der Bläschendrüsen von 341 mg auf 118 mg nach Gonadektomie.

Die Cowperschen Drüsen oder bulbo-urethalen Drüsen reagieren nach Kastration wie die anderen akzessorischen Geschlechtsorgane. Wesentlich unter dem Einfluß der Androgene steht auch die Entwicklung des Penis. Beim Frühkastraten ist er nur um weniges größer als beim neugeborenen Kind.

Ferner unterliegt nach Kastration auch das Skrotum der Atrophie. Es tritt ein Pigmentmangel auf. Die Hautfalten verschwinden zum größten Teil.

Der Ureter atrophiert nach präpuberaler Kastration hinsichtlich des Durchmessers so stark, daß der Urin dünn und sehr schwach fließt.

Libido und Potentia coeundi sind deutlich reduziert oder erloschen.

Die subnormalen Hämoglobinwerte haben bereits in Verbindung mit der blassen Hautfarbe Erwähnung gefunden. Die Oberflächenvenen können besonders an den unteren Körperpartien weit und varikös werden. Andererseits prägen sich die subkutanen Venen am Oberarm weit weniger aus. Sie verlieren ihre feste, strickartige Form. Aus diesem Grunde ist eine Venenpunktion weit schwieriger auszuführen als bei normalen Männern.

Als Folge einer allgemeinen Erniedrigung des Grundumsatzes nehmen Blutdruck und Pulszahl ab. Physische Anstrengung verursacht einen höheren Puls als bei gesunden Männern. Man erklärt diesen Effekt beim Eunuchen mit einer Beeinträchtigung seiner physischen Widerstandskraft.

Das lymphatische System (Thymus, Milz, Lymphknoten) ist gut entwickelt.

Die Menge der mit dem Urin ausgeschiedenen Androgene und 17-Ketosteroide ist beträchtlich herabgesetzt. Man findet auch

eine vermehrte Stickstoff- und Kreatinausscheidung im Urin.

Nach CATCHPOLE scheiden prä- und postpuberale Eunuchen große Mengen an HVL-Hormonen aus. Auch HAMILTON hat eine exzessive Gonadotropinausscheidung bei Frühkastraten beobachtet.

Das psychische Verhalten weist mehr oder weniger starke Störungen auf. Schwierig jedoch ist die Entscheidung, ob sie Folge einer Hormoninsuffizienz oder eines psychischen Traumas sind. In den meisten Fällen sind diese Störungen auf gesellschaftliche Minderwertigkeitskomplexe zurückzuführen. Gewöhnlich mangelt es den Eunuchen an Initiative und Unternehmungsgeist. Oft sind sie hypochondrisch, grüblerisch, ruhig und nach innen gekehrt.

b) Postpuberale Kastration

Beim postpuberalen Kastraten nehmen die Kastrationsfolgen weit weniger charakteristische Formen an. Nur eine geringe Kastrationswirkung auf Knochenbau und Geschlechtsorgane ist festzustellen, da die Skelett- und Sexualentwicklung ja bereits bis zur Reife gediehen war. Der Knochenbau verändert sich deshalb nicht mehr, und auch die Genitalien, bis auf das Skrotum, dessen Größe nach HAMILTON zum Teil von den in ihm befindlichen Organen abhängig ist, unterliegen keiner Rückbildung.

Libido und Potentia coeundi brauchen nicht wesentlich abzunehmen. Besonders dann nicht, wenn dem Kastraten bereits früher ein reifes sexuelles Verhalten eigen war. Obgleich die Erektionen in Hinblick auf Frequenz und Vollständigkeit beeinträchtigt sind, bleibt ein normaler Koitus durchführbar.

Die reife Stimme des postpuberalen Kastraten verändert sich kaum. Nur Spezialteste registrieren eine Erhöhung der Obertöne.

Auf den Haarwuchs nimmt die postpuberale Kastration einen weit geringeren Einfluß. Der Bartwuchs ist mäßig, sodaß wöchentlich ein ein- bis zweimaliges Rasieren genügt. Die Behaarung an Extremitäten, Genitalien und Achseln wird etwas lichter. Die Augenbrauen sind nicht ganz so buschig.

Besonders unmittelbar nach dem chirurgischen Eingriff treten bei den postpuberalen Eunuchen folgende vasomotorische

Symptome auf: Hitzewellen, Schwitzen, Schwindel. Man nimmt an, daß diese Effekte, da sie nur auf den postpuberalen Eunuchen zutreffen, auf den plötzlichen Entzug der Sexualhormone zurückzuführen sind.

Außer diesen spezifischen Folgen sind die übrigen Effekte mit denen einer Frühkastration identisch.

Zum Abschluß der Betrachtung über die Kastration und deren Folgen wäre noch darauf hinzuweisen, daß, obgleich gewisse Beziehungen zu den Kastrationsfolgen bei Versuchstieren bestehen (Atrophie der Genitalien, Störungen des Paarungstriebes und der Kopulation), keine Tierart die charakteristischen Zeichen eines Eunuchen entwickelt. CLARK hat zum Beispiel beim präpuberal kastrierten Schimpansen kein übermäßiges Skelettwachstum und weder infantile Genitalien noch einen eingeschränkten Sexualtrieb beobachten können.

BIOLOGISCHE UND STOFFWECHSELWIRKUNGEN DER ANDROGENE

Die beiden wichtigsten Effekte der Androgene auf den Stoffwechsel sind eine gesteigerte Gewebsdruchblutung und vor der Pubertät Wachstumsstimulierung. Die Stimulierung des Wachstums führt zu einer vermehrten Synthese von Protein und anderen organischen Substanzen.

Unter Berücksichtigung von früheren Untersuchungen der Enzyme berichtet KOCHAKIAN von Beobachtungen, die erkennen lassen, daß die Stoffwechselwirkungen der Steroidhormone in engem Zusammenhang mit der Tätigkeit von Enzymen stehen. Er stellte fest, daß durch Testosteronpropionat die alkalischen Phosphatasen der Nieren kastrierter und normaler Mäuse verringert und die sauren vermehrt werden. Die Größenzunahme der Nieren erfolgte parallel mit diesen Enzymveränderungen und unabhängig von dem angewandten Androgen. Bei erhöhter Testosterondosis stieg die Nierenvergrößerung bei der Maus um 100 % und die Arginasekonzentration um 600 %.

DAVIS weist in seinen Veröffentlichungen auch auf die Korrelation zwischen dem funktionellen Zustand der Erfolgsorgane und ihrer jeweiligen enzymatischen Tätigkeit hin. An der Ratte fand er nach Kastration Abnahme der enzymatischen Tätigkeit in Prostata und Bläschendrüsen. Eine Besserung wurde mit Androgenapplikation erzielt.

In seinen Beobachtungen stellt DORFMAN über die Beziehungen zwischen Androgenen und Enzymen fest, daß Kastration bei der Ratte eine Konzentrationsabnahme von Bernsteinsäuredehydrogenase und cytochromer Oxydase in Prostata und Samenbläschen zur Folge hat. Der Normalzustand wurde mit Testosteron erreicht. Auch die Konzentration von Blutcholinesterase und Nierenphosphatasen wurden durch Androgene beeinflußt.

Eine gesteigerte Arginaseaktivität in der Niere wurde nach Androgengaben von SORM und SVEJCAR bei erwachsenen Rattenmännchen gefunden. Die erhöhte Transaminasetätigkeit bei kastrierten Rattenmännchen konnte durch Androgengaben wieder bis zur Norm gebessert werden.

DIRSCHERL, BREUER und SCHELLER beobachteten an den Blächendrüsen normaler Mäuse, daß die aerobe Glykolyse durch Testosteronpropionat beeinflußt werden kann. Die anaerobe Glykolyse wurde durch Testosteronpropionat und 17-Methylandrostendiol gehemmt. Freies Testosteron erwies sich dabei wirksamer als Testosteronpropionat.

Bemerkenswert ist noch das Untersuchungsergebnis von KOCHAKIAN und ENDAHL. Sie konnten nach einer täglichen Testosteronzufuhr von 0,5 mg an den Glandulae sublinguales und submandibulares eine Gewichtszunahme mit Abfall der Fermentaktivität registrieren.

Wirkung der Androgene auf die Geschlechtsorgane

Die akzessorischen Geschlechtsorgane und die sekundären Geschlechtsmerkmale sind die wichtigsten Erfolgsorgane, auf die die Androgene wirken. Sie beeinflussen Wachstum und Entwicklung von Knochen, Muskeln, Haut, Haaren und Stimme, sowie die äuße-

ren akzessorischen Geschlechtsorgane (Penis, Skrotum, Epididymis, Vas deferens, Drüsen von Littre) und die inneren akzessorischen Geschlechtsorgane (Prostata, Bläschendrüsen, Cowpersche Drüsen) und auch Scham-, Gesichts- und Körperbehaarung. Libido und Potentia coeundi werden durch Sexualhormone angeregt, ihr Einfluß ist jedoch weitgehend von gewissen psychosexuellen Reflexen abhängig.

Wirkung der Androgene auf die Brustdrüsen

Einige biologisch aktive Androgene können Brustvergrößerung beim Mann verursachen. Brusthypertrophie als Pubertätsgynäkomastie kommt gelegentlich bei Knaben vor (FANCONI). Obwohl sie manchmal so stark wie die Mamma-Entwicklung bei gleichaltrigen Mädchen in Erscheinung tritt, erfordert sie meist keine Behandlung. Nach Monaten bis Jahren erfolgt eine spontane Rückbildung.

Bei Männern ist das spontane Auftreten einer Gynäkomastie bei einer Reihe von endokrinen Störungen nicht selten, wie zum Beispiel bei Gonaden- oder Nierentumoren. Die Ursache dieser Hypertrophie kann auch eine Hepatopathie sein, da eine wesentliche physiologische Aufgabe der Leber in der Inaktivierung der Steroidhormone besteht.

Welche Rolle die Androgene bei der Brustvergrößerung spielen, wurde am Versuchstier beobachtet. VAN HEUVERSWYN erkannte nach Androgengaben bei gesunden männlichen Mäusen eine Proliferation der Ductus lactiferi. BOTTOMBY und FOLLEY machten die gleiche Beobachtung an kastrierten männlichen Meerschweinchen. Am kastrierten männlichen Rhesusaffen wurde außerdem eine Vergrößerung der Lobuli festgestellt. SPEERT, WAGENEN und FOLLEY erzielten durch Androgenapplikation bei kastrierten und gesunden weiblichen Rhesusaffen ein ähnliches Wachstum.

FOLLEY und MALPRESS glauben, daß diese Wirkung durch die Adenohypophyse ausgelöst wird. Diese Auffassung wird auch von LEONARD vertreten. Bei hypophysektomierten männlichen und weiblichen Ratten traten nach Androgengaben nur geringgradige Brustdrüsenvergrößerung ein.

Obwohl man den Einfluß auf die Brust für bestimmte Androgene beim Versuchstier nachgewiesen hat, besitzen wir noch keine Erklärung für viele Fälle der Gynäkomastie beim Menschen. Beim gesunden Mann führt die Androgenapplikation im allgemeinen nicht zur Brusthypertrophie. Daraus kann geschlossen werden, daß die Androgenwirkung auf die menschliche Brust hauptsächlich vom Funktionszustand der Gonaden zur Zeit der Testosteronzufuhr abhängig ist.

Häufig wird besonders bei Knaben Empfindlichkeit, Verhärtung und gelegentlich Sekretion der Brustdrüse bei Androgenüberdosierung beobachtet. Diese Symptome verschwinden wieder bei Therapieabsetzung oder Dosisreduzierung (GORDAN).

Allgemeine Wirkung auf den Stoffwechsel

Wie man am Kastraten beobachten kann, besitzen die Androgene außer ihrem speziellen Einfluß auf das Arterhaltungssystem bestimmte extra-genitale Wirkungen. Sie bewirken Retention von vielen Substanzen, die für das Wachstum unentbehrlich sind.

Nitrogen-Retention

Androgene rufen im Körper Nitrogen-Retention hervor, wodurch das Gewebswachstum stimuliert und das Körpergewicht positiv beeinflußt wird. Diese stickstoffretinierende Wirkung der männlichen Sexualhormone beruht auf ihrer Stoffwechselwirkung auf Körperproteine.

In erster Linie werden durch diese Wirkung die akzessorischen Geschlechtsteile beeinflußt. KOCHAKIAN konnte das an unterernährten und normalernährten Tieren nachweisen. Er hat ferner festgestellt, daß die Stoffwechselwirkungen bei einem normalen Testis weniger deutlich sind. Beim kastrierten Hund stellen sich nach Testosteronbehandlung in 2-3 Tagen maximale eiweißanabole Wirkungen ein, d.h. es wird die Assimilation von Eiweiß durch Beeinflussung der enzymatischen Gewebsreaktionen gefördert. Ähnlich verhält es sich nach KOCHAKIAN bei Eunuchen. KORNER und YOUNG erzielten mit Methylandrostendiol bei jungen Ratten eine Gewichtszunahme (um 21,6 %; Kontrollen 9,1 %), so-

wie eine Zunahme des Eiweiß- und Wassergehaltes im Gewebe. Der Fettgehalt des Gewebes nahm dabei ab. Die Zunahme des Eiweißgehaltes in den Organen ging parallel mit der Gewichtserhöhung. Während manche Organe isometrisch mit dem Gesamtkörper zunahmen, wuchsen verschiedene schneller (Leber, Niere, Musculus acromiotrapezius und akzessorische Geschlechtsorgane), indes andere im Wachstum zurückblieben (Nebennieren, Hypophyse, Hoden).

FORSYTH sah bei schwer verwundeten Soldaten nach täglichen Dosen von 25-30 mg Testosteronpropionat eine deutliche Stickstoff-Retention. Selbst bei positiver Stickstoffbilanz trat eine zusätzliche N-Retention im Organismus ein.

Nach SCOW und HAGAN bewirkt Testosteronpropionat bei gonadektomierten Meerschweinchen weniger eine Wachstumsstimulierung der Schenkel- und Wadenmuskulatur als vielmehr der Kaumuskeln. Bei Gewichtszunahme beobachteten sie Abnahme der Myoglobinkonzentration. Junge kastrierte Meerschweinchen wiesen ohne Testosterongaben sowohl ein gehemmtes Muskelwachstum als auch eine verminderte Bildung von Myosin, Actomyosin, wasserlöslichen Proteinen, Rest-Stickstoff, alkalischen Stromaproteiden und Kollagen auf. Die Bildungsrate dieser Stickstoff-Fraktionen wurde durch Testosteron gebessert.

Die Befunde von KOCHAKIAN wurden durch RUPP und PASCHKIS bestätigt. Nach Applikation von Testosteronpropionat fanden sie an hypophysektomierten Ratten Gewichtszunahme und bewiesen dadurch, daß für die Stoffwechselwirkung von Testosteron die Anwesenheit der Hypophyse nicht erforderlich ist.

SIREK und BEST sind der Annahme, daß die Stoffwechselwirkung von Testosteron an Insulin gebunden ist. Sie setzten weibliche Hunde unter Diät und verabreichten ihnen an 2 Tagen 125 mg Testosteronpropionat. Während die Abnahme des Nichteiweiß-Stickstoffes im Blut gesunder Hündinnen 10 mg % (von 20 mg %) betrug, trat bei pankreasextirpierten Hunden keine Veränderung ein.

Die stickstoffretinierende Wirkung hat nach SELYE und GORDAN beim Testosteron auch klinische Anwendung für die Behandlung der Kachexie und in der Rekonvaleszenz gefunden.

Methyltestosteron hat fast die gleiche Wirkung wie Testo-

steron. BASSETT und KEUTMANN erzielten mit diesem Stoff Stickstoff-Retention bei eunuchoiden Männern. SAMUELS konnte bei gesunden Männern mit diesem Präparat keine Wirkung erzielen.

KOCHAKIAN weist in einer Arbeit darauf hin, daß Androsteron und Dehydroandrosteron Stickstoff nur zu ganz geringen Mengen retinieren können. WILKINS und FLEISCHMANN erforschten stoffwechselwirksame Substanzen, die weniger stark virilisierend wirken wie Testosteronpropionat und Methyltestosteron. Die Behandlung von hypogonadalen, zwergwüchsigen Kindern mit verschiedenen Androgenen ergab, daß schwächere Androgene eine bedeutend geringere stickstoffretinierende Wirkung auslösen.

Kreatin-Ausscheidung

Zwischen dem Stoffwechsel des Kreatins, der Muskulatur und auch dem Alter und Geschlecht besteht sehr wahrscheinlich ein enger Zusammenhang. ROSE vermutet auch eine Beziehung zur Sexualfunktion. Androgenapplikation bei Kindern mit Kreatinurie führte zum Teil zu verschiedenen Ergebnissen. WILKINS sah keine Beeinflussung, während HOAGLAND einen starken Rückgang verzeichnen konnte. WILKINS, FLEISCHMANN und HOWARD entdeckten, daß Methyltestosteron bei zwergwüchsigen Kindern eine intensive Kreatinurie verursacht. SAMUELS beobachtete eine ähnliche Wirkung an normalen Männern, TAGER an Eunuchoiden.

Nieren-Effekt

Beim männlichen Versuchstier wurde nach Kastration zuerst von KORENSHEVSKY und DENNISON eine Gewichtsabnahme der Niere festgestellt. Seither sind über die renotropen Effekte der Androgene viele Arbeiten veröffentlicht worden.

SELYE konstatierte auch nach Kastration Nierenatrophie, die durch Androgentherapie gebessert werden konnte. Nach seiner Behauptung führt die Androgenbehandlung sogar zu einem übernormalen Nierenwachstum, wofür er die Hauptursache in der Hypertrophie des Epithels im Bereich der Tubuli contorti und der Bowmanschen Kapsel erblickt. Nach langer Testosteronbehandlung wurden selbst Nierensteine und hypoplastische Veränderungen der Blase festgestellt.

Die von JAHN an Ratten nach Testosteronpropionat-Zufuhr durchgeführten karyometrischen Untersuchungen der Nierenzellkerne im Bereich der Tubuli contorti I. Ordnung ergaben eine deutliche Kernvergrößerung. Er führt die Nierenhypertrophie nach Androgentherapie auf Erhöhung des Gesamteiweiß-Stoffwechsels zurück.

Wirkung auf den Elektrolyt- und Wasserhaushalt

Unter dem Androgeneinfluß findet eine Retention von Natrium, Chlor, Kalium, Kalzium, anorganischem Phosphor und Wasser statt (KENYON).

GAUNT und HAYS beobachteten eine gewisse Ähnlichkeit dieser Wirkungen zu denjenigen bestimmter Steroide der Nebennierenrinde. Ihre Wirkung ist jedoch viel schwächer.

Bei eunuchoiden Patienten kann es bei langer Androgentherapie auf Grund der Natrium- und Wasserretention zur Bildung von Ödemen kommen. Bei älteren Patienten ist deshalb, falls sich das kardiovaskuläre System nicht dem durch Salz- und Flüssigkeitsretention angewachsenem Blutvolumen anpaßt, Herzhypertrophie mit all ihren Folgen möglich. Obwohl man mit diesen Nebenerscheinungen rechnen muß, hat die Testosteronbehandlung bei bestimmten Fällen von Hypogonadismus, gehemmten Wachstums und bei älteren, schwachen Patienten unschätzbaren Wert. Gute Erfolge sind auch zu verzeichnen, wenn Knochenfrakturen, welche u.a. auf Osteoporose zurückzuführen sind, nicht durch genügend Callus-Bildung überbrückt werden. Um in diesen Fällen bei der Behandlung mit Androgenen eine Hypercalcämie zu verhindern, wird von HERRMANN den Patienten Bewegung empfohlen.

Wie GARDNER und PFEIFFER, ALBRIGHT und REIFENSTEIN nachgewiesen haben, fördern Androgene die Retention von Kalzium und Phosphor und vermehren die Proteingrundsubstanz.

MANDEL, EBEL und FONTAINE sahen bei kastrierten Ratten trotz Vitamin D-Zufuhr eine negative Kalziumbilanz, die sich aber nach einer zwei-wöchentlichen Behandlung mit 2 mg Testosteronpropionat täglich bedeutend besserte. Die Ausscheidungswerte lagen zum Teil unter den Zahlen vor der Kastration.

Mit täglich 30 mg Testosteron für 30 Tage konnten ACKER-

MANN, TORO, KOUNTZ und KHEIM einen deutlichen Anstieg der Kalzium- und Stickstoff-Retention bei der Behandlung älterer Frauen erzielen.

Zur Vorsicht bei der Behandlung mit hohen Testosterondosen, besonders bei Karzinom-Patienten mit osteolytischen Metastasen, wird auch von GORDAN geraten. Er weist jedoch darauf hin, daß eine Salz- und Wasserretention nur bei exzessiv hohen Testosterongaben beobachtet wurde und man diese Wirkung durch entsprechende vorbeugende Maßnahmen (Verminderung des Natriumgehaltes der Nahrung) verhüten kann.

Nach Testosteronbehandlung sind weitere Veränderungen der Elektrolytwerte im Serum nicht bekannt.

Wirkung auf das hämatopoetische System

MC CULLAGH und JONES berichten, daß unter Androgentherapie eine wesentliche Steigerung der Erythrozytenzahl, des Hämoglobins und der Hämatokritwerte eintritt. Wenn Eunuchen ausreichend mit Testosteron behandelt werden, können die roten Blutkörperchen eine Zunahme bis zu 1,5 Mill./ccm erfahren, der Hämoglobingehalt kann um 20 % ansteigen. Diese Wirkung beruht auf der durch Androgene herbeigeführten Steigerung des Zellstoffwechsels, da sich der bei der Kastration herabgesetzte Grundumsatz durch Androgentherapie um 50 % steigert.

Vermehrte Erythropoese beobachteten auch BOWMAN und STAFFORD bei kastrierten Rattenmännchen nach Testosteronapplikation. Die Erythrozytenzahlen stiegen bei 0,25 mg bzw. 1,0 mg Testosteron täglich von 8,7 Mill. auf 9,52 Mill.; die Hämoglobinwerte von 17,88 g pro 100 ccm auf 20,0 g/100 ccm. Nortestosteron-cyclopropionat und Testosteronpropionat zeigten dabei ähnliche Werte.

Wie EDWARDS behauptet, ist es ungewiß, ob Androgene eine ähnliche Wirkung auf das Blut und den Grundumsatz gesunder Männer haben.

Eine deutliche Besserung des hämatologischen Bildes trat nach ADAIR bei Frauen mit Mamma-Karzinom ein, wenn große Androgendosen (300 mg pro Woche) zur Anwendung kamen.

Auch ASCHKENASY und DRAY berichten von einer Reparation

der Erythrozytenregeneration, Anstieg des Hämoglobins und Beseitigung der Leukopenie bei männlichen Albinoratten, die unter einer eiweißfreien Mangeldiät Testosteron erhielten.

Wirkung auf Haut und Schleimhaut

EDWARDS stellte fest, daß bei infertilen Männern durch Testosteronbehandlung eine signifikante Besserung der Melanin-Depots und vermehrte Hautdurchblutung zu verzeichnen war. Diese Männer neigten oft zu Hautbräunung in der Sonne. Auch eine gesteigerte Schweiß- und Talgdrüsensekretion wurde beobachtet. Pusteln traten wie auch häufig während der Pubertät auf. Diese pustulösen Effloreszenzen, wie auch Bart- und Schnurrbartwuchs und eine exzessive somatische Haarentwicklung an den Stellen, die nur beim Mann behaart sind, können auch bei Frauen auftreten, wenn sie sich einer Androgenbehandlung unterziehen.

Charakteristisch ist auch die Wirkung der männlichen Sexualhormone auf die Larynxmukosa. HAMILTON und HUBERT, GOLDMAN und SALMON berichten, daß sich unter Androgeneinfluß die Stimmbänder verdicken und ausdehnen und die Stimme dann eine tiefe Lage einnimmt.

SELYE erzeugte mit Androgenen bei Spatzen, deren Gefieder in der Paarungszeit schwarz und in der übrigen Jahreszeit (und auch nach Kastration) weiß ist, die schwarze Farbe.

Die androgene Wirkung auf die mukösen Membranen des männlichen Geschlechtsapparates äußert sich darin, daß sie den funktionellen und anatomischen Status der die Geschlechtsteile auskleidenden epithelialen Strukturen aufrechterhält. Bei einem Mangel oder Fehlen der männlichen Sexualhormone werden die Epithelzellen an der Oberfläche klein und rundlich, sie verlieren ihre Zilien und ihre kubische oder zylindrische Form. Durch Androgenapplikation werden auch diese Degenerationserscheinungen beseitigt.

Regenerationswirkung

Verschiedene Autoren, GORDAN, SEYLE und SOFFER schreiben den Androgenen eine Wirkung zu, die die Wundheilung und andere regenerative Prozesse, möglicherweise auf Grund der nitrogen-

retinierenden, die Eiweiß-Assimilation fördernden Eigenschaft der männlichen Sexualhormone, beschleunigen soll. Diese Wirkung und das allgemeine Wohlbefinden und Stärkegefühl, welches mit der Sexualstimulierung verbunden ist, kann auch auf die "verjüngende" Wirkung zurückgeführt werden.

EXTRA-GENITALE ANDROGENQUELLEN

Der Hoden ist nicht die einzige Androgenquelle des Körpers. Diese Tatsache schränkt jedoch keineswegs die Wichtigkeit der im Testis produzierten Sexualhormone ein. Die extra-genitalen Hormone können nicht die androgenen Funktionen beim Kastraten aufrechterhalten. Ein Potential für Androgene existiert in der Nebennierenrinde, im Ovar und vielleicht auch in der Plazenta. Obwohl die sekretorische Kapazität dieser Hormone unter normalen physiologischen Bedingungen wahrscheinlich ohne klinische Bedeutung ist, können sie unter bestimmten Voraussetzungen weitreichende pathologische Folgen ergeben.

Durch direkte Isolierung und Tierversuche von BOURLIÈRE wurde der Beweis erbracht, daß Androgene in der NNR gebildet werden. In der Hauptsache wurden drei aktive Androgene in der NNR gefunden: Adrenosteron, Hydroxyisoandrosteron und Hydroxyprogesteron. Androstendion stellt ein Oxydationsprodukt von Hydroxyprogesteron dar. ABDERHALDEN nimmt als Bildungsort dieser Hormone die Zona reticularis an, welche wahrscheinlich die Funktion der zwischen Mark und Rinde gelegenen X-Zone (androgenen Zone) der embryonalen Nebennieren übernimmt.

DORFMANN und CALLOW stellten bei Frauen mit durch einen Nebennierenrinden-Tumor bedingten maskulinisierenden Syndrom große Mengen von Dehydroisoandrosteron im Urin fest. Ein weiterer Beweis für den adrenalen Ursprung von Androgenen ist die Ausscheidung von Androgenen im Harn kastrierter Männer.

Die Bildung von Androgenen im menschlichen Ovar ist umstritten. Die Tatsache jedoch ist wohlbekannt, daß bestimmte Ovarialtumoren zur Maskulinisierung führen (WAUGH). PARKES fand

bei Tierversuchen an Schweinen, daß das Schweineovar Androgene produziert. HILL und STRONG verhinderten bei kastrierten Mäusen die Atrophie der akzessorischen Geschlechtsorgane durch Implantation von Mäuseovaren in das Ohr. PONSE und DHOM nehmen als Bildungsort der Ovar-Androgene die Hiluszellen an. Sie konnten bei 81 % von 131 Sektions- und Operationsfällen nachgewiesen werden. Bestätigt werden diese Befunde auch dadurch, daß die Hiluszellgeschwülste mit Virilisierungserscheinungen einhergehen.

Nach MAYER und KLEIN steht die Frage noch offen, ob die in der Plazenta nachgewiesenen Androgene (PHILIPP) von ihr selbst produziert oder aus anderen Quellen stammen und hier nur gespeichert oder umgebaut werden.

DIE ANDROGENTHERAPIE

Welche Bedeutung die Hormontherapie und besonders die Therapie mit Androgenen in den letzten 10 Jahren gewonnen hat, ist aus vielen Veröffentlichungen über das Problem der kinderlosen Ehe ersichtlich. So weist SUTTERLIN darauf hin, daß in den USA 3.000.000 Ehen kinderlos sind (12 %), während nach LLEWELLYN-JONES und JEFFCOATE der Prozentsatz der sterilen Ehegemeinschaften in England 8,5-15 % beträgt.

Entgegen den früheren Ansichten ist der Grund der kinderlosen Ehe nicht nur bei der Frau zu suchen. Nach neuesten Berichten von TYLER und SINGHER kann man annehmen, daß circa 50 % aller sterilen Ehen der Infertilität des Mannes zulasten gehen.

Für die Therapie der Infertilität des Mannes kommen drei Behandlungsarten in Frage: eine allgemeine unspezifische Therapie, die chirurgische und die Hormontherapie. Letztere wird, je nach Ursache der Subfertilität oder Infertilität, mit Schilddrüsen-, Hypophysenvorderlappen- oder männlichen Keimdrüsenhormonen durchgeführt Auch Kombinationstherapien werden von vielen Autoren empfohlen.

Die Entscheidung, welche Therapie für den einzelnen sub-

fertilen oder infertilen Mann in Frage kommt, muß gerade auf dem Gebiet der Hormonbehandlung nach JORES durch eine ganz exakte Diagnose gefällt werden. Handelt es sich bei den Hormonen doch um Stoffe, die wesentlich in die Regulation des Organismus eingreifen. Zur Untersuchung des Patienten sind deshalb erforderlich: klinische Untersuchung, Spermiogramm, Spermiocytogramm, Hodenbiopsie und Hormonanalyse. Erst so ist die Entscheidung möglich, ob ein hyper- oder hypogonadotroper Hypogonadismus vorliegt. Bei Fehlen eines Laboratoriums wird von JORES zunächst eine Behandlung mit 2 mal 750 E Choriongonadotropin empfohlen. Spricht der Patient nach 4-6 Wochen nicht darauf an, soll mit der Testosteronbehandlung begonnen werden.

CHARNY und JORES betonen jedoch ausdrücklich, daß nur dann Aussicht auf eine erfolgreiche Androgentherapie besteht, wenn alle die Schäden durch Hodenbiopsie ausgeschlossen wurden, die einen Verschluß oder eine völlige Azoospermie mit weitgehender Destruktion der Samenkanälchen durch Fibrose oder Atrophie zeigen, so daß eine Regeneration nicht mehr möglich ist.

SOFFER und SELYE empfehlen beim Früheunuchen mit der Behandlung im Alter von 11 oder 12 Jahren einzusetzen, um die nicht ausbleibenden irreversiblen Skelettschädigungen zu vermeiden. Sehr schnell stellen sich dann die ersten Androgenwirkungen ein: gesteigerte Hautdurchblutung und vermehrte Pigmentierung, wofür nach EDWARDS die ersten Anzeichen bereits nach einer Stunde wahrnehmbar werden. Häufig löst diese Behandlung während der ersten Tage spontane Erektionen aus. Eine allgemeine Beeinflussung des Stoffwechsels läßt sich schon in den ersten Wochen feststellen. Das Befinden des Patienten ist dabei sehr gut und bessert sich im Verlauf der Behandlung zunehmend. Die psychischen Störungen lassen nach. HELLER und MADDOCK zeigen in einer ihrer Veröffentlichungen die Reihenfolge der durch die Androgene bewirkten Veränderungen auf. Innerhalb der ersten Therapiewoche treten vermehrt Erektionen und nach der dritten Woche Ejakulationen jedoch ohne Spermatozoen ein. Der Stimmwechsel findet nach 2-4 Wochen statt. Die Genitalien beginnen sich nach dem 10.Behandlungstag zu vergrößern. Ihre Größenzunahme hält monatelang an. Die Prostata hat ihre normale Größe in 2-3 Monaten erreicht. Zeichen einer vermehrten Haarentwicklung finden sich an der Schamgegend nach 2-3 Wochen, an Unterarm und Wade

nach 4-8 Wochen, am Bauch bis zum Nabel nach 3-4 Monaten und an Achsel Körper und Gesicht nach 1-4 Jahren.

Nachdem schon durch NELSON und MERCKEL bei vergleichenden Untersuchungen an hypophysektomierten Tieren festgestellt wurde, daß mit täglichen Injektionen von 1 mg über 20 Tage Androstandion das Gewicht des Testis auf 5/6, Cis-Androstendiol, Dehydroandrosteron und Androsteron auf 3/4 und Testosteron auf 1/2 der Norm halten konnte, untersuchte ZAHLER die Teileigenschaften verschiedener androgener und verwandter Wirkstoffe. Nach einer speziellen Versuchsanordnung kam er zu folgendem Ergebnis: Androstendion ist für die Förderung des Hodenwachstums die beste Verbindung. Dieses Präparat besitzt gute spermatogenetische und wenig hypophysenhemmende Eigenschaften. Bei Testosteronpropionat, das sich durch hohe spermatogenetische Eigenschaften auszeichnet, konnte infolge der starken Hypophysenhemmung nur eine schwache spermatogenetische Wirkung zur Geltung kommen. Hiermit war noch ein starkes Wachstum der Anhangsorgane verbunden. Trotz der nachteiligen Rückwirkung auf die Hypophyse ist Testosteron jedoch das Mittel, welches am ehesten die Neubildung von Spermiogonien aus primitiven Zellformen sichert. Die geringe spermatogenetische Wirkung des Androstandions kam voll zur Geltung, weil es keine Hypophysenhemmung verursacht. Es sicherte die Reifung von Spermiden zu Spermien. ZAHLER empfiehlt daher für Patienten mit normaler HVL-Funktion zur Beseitigung ihrer Fertilitätsstörungen schwächere Androgene als Testosteron.

BARNES, STAFFORD, GUILD und OLSON prüften in Vergleichstesten an der Bläschendrüse die Wirkung von 19-Nortestosteroncyclopentylpropionat (I), Methylandrostendiol (II) und Androstonalon (III). Dabei zeigten

I 16,2 % II 2,1 % und III 13,2 % der androgenen
155,0 % 2,2 % 21,8 % der myotropen Wirkung

von Testosteron.

Für Methylandrostendiol, dessen Synthese 1935 RUZICKA, GOLDBERG und ROSENBERG gelang, wurden von SELYE und RUZICKA ähnliche Werte gefunden. Im Vergleich zum Testosteron besitzt es 1/20 bis 1/50 der androgenen Wirksamkeit. Von ihren schwachen androgenen Eigenschaften abgesehen löst diese Verbindung eupho-

rische Stimmung aus. Sie kann deshalb als psychisches Stimulans Anwendung finden. Ferner wirkt sie tonisierend und vergrößert die Muskelkraft. Die durch eine Testosterontherapie bei der Frau aufgetretenen Virilisierungserscheinungen klingen unter Methylandrostendiol wieder ab. Methylandrostendiol unterhält auch die Spermatogenese junger hypophysektomierter Ratten. Es fördert das Hodenwachstum und ist als aktives Therapeutikum bei Hodenschäden dienlich. THORN, FLEISCHMANN, WILKINS und GORDAN notierten im Hinblick auf den Anstieg von Kalium, Phosphor, Stickstoff und Kalzium im Blut und bezüglich der Eigenschaften auf den Eiweiß-Stoffwechsel die gleichen Werte wie beim Testosteron. Es wird deshalb vorwiegend in den Fällen appliziert werden, wo die starken androgenen Wirkungen des Testosterons vermieden werden sollen (PARTRIDGE, GORDAN). In der Jugend ist es zur Förderung des Wachstums indiziert. Ferner findet es Anwendung zur Behandlung des inoperablen Mamma-Karzinoms bzw. zur Verhütung von Rezidiven nach Radikaloperationen (HOMBURGER, KASDON und FISHMAN).

Aus all diesen Eigenschaften kann man schließen, daß Methylandrostendiol das Präparat ist, welches in Zukunft Testosteron aus vielen Indikationen verdrängen wird; denn zur Gleichartigkeit der meisten Wirkungen kommt noch der große Vorteil, daß es, und zwar bei beiden Geschlechtern, keine oder nur geringe erotisierende Wirkung auslöst.

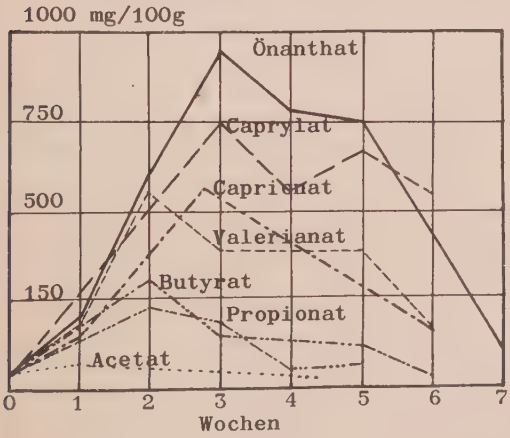
Zur Stimulierung der Spermiogenese wurde Methylandrostendiol erstmals von SCHULTZ im Jahre 1956 in die Therapie eingeführt. Er behandelte 29 Fertilitätsstörungen mit täglich 20 mg dieses Präparates für die Dauer von 8 Wochen (insges.2800 mg). Bei Azoospermie wurde keine Besserung erzielt. Die Patienten mit Oligospermie zeigten keinen signifikanten Spermienanstieg. Die Motilität jedoch stieg bei Oligospermien über 20 Mill./ccm um durchschnittlich 20 % und unter 20 Mill./ccm um 0,8 %. Nach oder während der Behandlungszeit kam es bei den Frauen der Patienten zu 6 Schwangerschaften mit 2 Aborten.

Dieser Erfolg bei der Behandlung der Oligospermie läßt auf weitere Untersuchungen und Anwendung des Methylandrostendiols bei Fertilitätsstörungen hoffen.

In der heutigen Literatur ist jedoch das Testosteron noch

das Mittel der Wahl zur Behandlung von Keimdrüsenstörungen. Es kann oral, buccal, sublingual, intramuskulär oder als Implantat zur Anwendung gelangen.

Da freies Testosteron schnell resorbiert wird, ferner Testosteron als Methyltestosteron kein hohes Wirkungsmaximum entfaltet, Implantate hingegen, zu deren Problematik GREENE, HOHLWEG, SCHUERMANN, SCHÖLLER, SEITZ, SWYER, KELLER, SCHENETTEN und ZAHLER unterschiedlich eingestellt sind, wegen des notwendigen chirurgischen Eingriffes und der verschiedentlich beobachteten Abstoßung oder bindegewebigen Abkapselung sich auch nachteilig erwiesen haben, wurde Testosteron verestert und seine Kristallgröße verändert (JUNKMANN, MEIER, TSCHOPP). Durch diese Maßnahme wurde bei den Depotpräparaten die Wirkung nicht nur gesteigert, sondern auch verlängert. Dabei zeigte Önanthat hinsichtlich Wirkungsdauer und -stärke einen optimalen Effekt. Erwiesenermaßen stehen ihm Caprylat und Capronat wenig nach. Ein weiterer Vorteil dieser Ester liegt in ihrem niedrigen Schmelzpunkt, der mit einer außerordentlich hohen Fettlöslichkeit parallel geht.



Vergleich der Wirksamkeit der Fettsäureester des Testosterons am Samenblasengewicht kastrierter Ratten nach einmaliger s.c. Injektion von 20 mg in 0,4 ccm Sesamöl. (Nach JUNKMANN).

Verschiedene neue Testosteron - ß - Ketosäureester wurden von VOSS untersucht. Die günstigste Wirkung entfaltete dabei in Hinblick auf Initialwirkung, Wirkungsmaximum und -dauer Testosteroncaprionylacetat. 5 mg dieser Substanz hatten die gleiche Wirkung wie 41,8 mg Testosteronpropionat. Die Wirkungsdauer dieses Esters war außerdem noch verlängert

Eine Übersicht über die im Handel befindlichen Androgenpräparate ist dieser Arbeit angefügt.

Trotz der eventuell bei der Methyltestosterontherapie auftretenden nachteiligen Folgen für die Leber wird von verschiedenen Autoren dieser Behandlungsart wegen der für den Patienten bequemen Verabreichung der Vorzug gegeben.

Nach Methyltestosteron wurde von WERNER, HAUGER und KITZLER bei 6 subfertilen Patienten, die mit täglichen Dosen von 2 mal 10 und 4 mal 20 mg behandelt wurden, Gelbsucht mit Erweiterung der interlobulären Gallenkapillaren, Pigmentablagerung und Schädigung der zentralen Leberzellen konstatiert. KLOSS behandelte 55 männliche und weibliche Patienten wegen Ausfallerscheinungen im Rückbildungsalter mit täglich 4 mg Methyltestosteron und 0,002 mg Aethinylöstradiol. In zwei Fällen trat eine Gelbsucht auf. WOOD konnte auch eine gutartige Hepatopathie mit Gelbsucht während der Methyltestosteronbehandlung beobachten. Es wird angenommen, daß Methyltestosteron keine toxische Wirkung besitzt, sondern die Leberreaktionen auf einer individuellen Überempfindlichkeit beruhen. Die Dosis von 20 mg täglich sollte nicht überschritten werden.

Von JORES, KLOSS, TYLER, TSCHUMI und ROMANO wird Metnyltestosteron empfohlen.

GORDAN konnte bei der Behandlung von 113 unterentwickelten Knaben mit 2 - 20 mg Methyltestosteron deutliche Besserung erzielen.

Methyltestosteron zur Behandlung von minderwüchsigen Kindern halten SOBEL, RAYMOND, QUIN und TALBOT wegen der Gefahr eines frühzeitigen Epiphysenschlusses und der damit verbundenen definitiven Wachstumshemmung nicht für geeignet. Sie stellten mit einer Methyltestosterontherapie von 5 - 40 mg täglich bis zu einer Gesamtdosis von 910 - 3650 mg eine Steigerung der Wachstumsgeschwindigkeit bei 27 kleinwüchsigen Kindern bis auf das Dreifache der Ausgangswerte und das Doppelte der Norm anhand von Röntgenbildern fest. Auch nach Therapieabsetzung war noch während eines Jahres ein verstärktes Längenwachstum zu verzeichnen. In 56 % der Fälle jedoch eilte die Beschleunigung der Skelettreifung derjenigen des Wachstums erheblich voraus.

Eine Motilitätssteigerung mit 5 mg Methyltestosteron perlingual wurde von TYLER bei Oligospermien gesehen.

Von TSCHUMI und ROMANO werden für die Behandlung von Fertilitätsstörungen Linguetten à 5 mg jeden 2. oder 3. Tag empfohlen.

Nebenwirkungen von Testosteron sind in der Literatur kaum bekannt. Lediglich OTTO konnte nach einer 12-jährigen Testovironapplikation von 2 mal 25 mg wöchentlich bei einem 61-jährigen Mann seit 3 Jahren eine Drüsenschwellung vorwiegend in der Leisten- und Achselgegend beobachten. Später entwickelte sich daraus ein Mikulicz-Syndrom. Die letzte Nachuntersuchung läßt auf eine Brill-Symmersche Erkrankung schließen.

Ausgesprochene allergische Hormonreaktionen kennt man bisher nur auf körpereigene Hormone (PASCHEN und SCHILD). So werden gewisse Beschwerden der Pubertät, der geschlechtsreifen Frau im Zusammenhang mit der Periode oder Schwangerschaft, im Klimakterium oder nach Kastration auf allergische Erscheinungen zurückgeführt. Zu diesen Beschwerden oder Störungen werden Kopfschmerzen, Spannungsgefühle der Brust, Beckenschmerzen, Schwellung oder Rötung der Haut und Schleimhäute, Juckreiz, Gelenkschmerzen, asthmatische Beschwerden, Herzsensationen, Übelkeit, Erbrechen usw. gerechnet. Es besteht die Annahme, die auch von ZONDECK und BROMBERG vertreten wird, daß physiologische Mengen von körpereigenen Hormonen als Antigene wirken und die Produktion von Antikörpern hervorrufen können. Dadurch kommt es bei nachfolgender Hormonausschüttung zu einer allergischen Reaktion.

ZONDECK und BROMBERG untersuchten 216 Frauen, von denen 116 an Beschwerden litten, die in engem Zusammenhang mit der Menstruation oder Menopause standen. Sie stellten durch Hautteste in 73 Fällen nach 24 - 48 Stunden allergische Hypersensibilität gegenüber den Steroidhormonen (Oestradiol, Progesteron, Testosteron und Corticosteron) oder ihren mit dem Urin ausgeschiedenen Stoffwechselprodukten (Oestron, Pregnandiol, Androsteron) fest. Für Testosteron bzw. Androsteron fanden sie eine Allergie bei vasomotorischer Rhinitis, angioneurotischem Oedem, chronischer Urticaria, chronischem Ekzem, Migräne, Hornhautentzündung des Auges, prämenstrualem Fieber, Pruritus vulvae und prämenstrualen Beschwerden. Die Behandlung erfolgte entweder durch eine spezifische Desensibilisierung (mit s.c. Injektionen, Implantationen von Presslingen oder perkutaner Desensibilisierung) oder durch Eliminierung der allergenen Hormone mit hohen Dosen von Androgenen oder Oestro-

genen. Nur bei 21 % der so behandelten Fälle blieb der Erfolg aus.

Mit niedrigen Testovirondosen (10 - 25 mg) beeinflußten WEILLUND und BERNFELD Wachstum, Sexualhormone und Psyche von 60 kleinwüchsigen Knaben und 10 Mädchen.

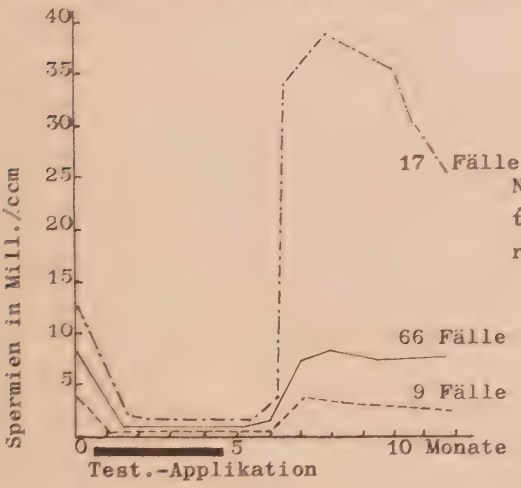
HAGEDORN konnte in 11 Fällen von Oligospermie Normalisierung oder Erhöhung der Spermienzahlen mit täglichen Dosen von 2 mal 25 mg Testosteronpropionat erzielen. Er ging dann zur Dosierungsvereinfachung durch Testosteronoenanthat mit einer Anfangsdosis von 250 mg/6 Wochen, später 4 - 5 Wochen über. Gegenüber Testosteronpropionat trat die Wirkung schneller und intensiver ein. Libido und Potentia coeundi wurden früher normalisiert.

1951 wurde von HECKEL, ROSSO und KESTEL das Rebound-Phänomen in die Therapie eingeführt. Sie hatten bereits 1939 beobachtet, daß durch lange und intensive Behandlung mit Testosteronpropionat eine Azoospermie hervorgerufen wurde, die sich nach Therapieabsetzung bis über den Wert vor der Behandlung besserte. Dieses Ergebnis konnte von HELLER, NELSON, HILL, HENDERSON, MADDOCK, JUNGK, PAULSEN und MORTIMORE bestätigt werden. Sie stellten bei 46 Patienten durch diese intensive Therapie Verschwinden der Leydig-Zellen, Atrophie und Hyalinisierung der den Tubulus einhüllenden Membrana propria fest. 7 Monate nach Therapieabsetzung trat ein völliger Rückgang der degenerativen Erscheinungen und in verschiedenen Fällen Besserung der Spermiogenese ein.

HECKEL und Mc DONALD behandelten 64 subfertile Männer mit Spermiengesamtzahlen von höchstens 75 Mill./Ejakulat mit 3 mal wöchentlich 50 mg Testosteronpropionat oder Testosteroncyclopropionat bis zum Eintritt der Azoospermie. Nach Abbruch der Behandlung zeigte sich bei 22 der 36 weiter beobachteten Patienten das Rebound-Phänomen. 20 behielten hohe Werte, 5 erreichten nicht die Werte vor der Behandlung. Die Frauen von 5 Patienten wurden schwanger.

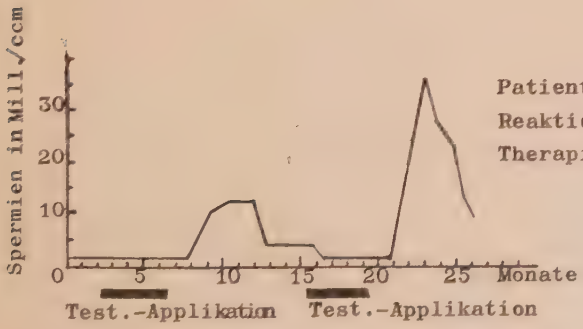
Im Gegensatz zu der bisherigen Behandlungsmethode brach CHARNY bei der Therapie von 92 subfertilen Männern beim Eintritt der Azoospermie die Testosteronzufuhr nicht ab. Er verabreichte 25 mg Testosteron 2 mal wöchentlich für die Dauer von 18 Wochen (insgesamt 2700 mg) oder 200 mg Depot-Testosteron 1 mal wöchentlich für die Dauer von 15 Wochen (insgesamt 3000 mg). Nach 12 Wo-

chen, d.h. 1800 mg, stellte sich Azoospermie ein. Die Spermienzahlen besserten sich bei 17 Patienten = 18,5 %, bei 66 = 71 % nicht und bei 9 = 9,8 % lagen sie unter dem Ausgangswert.



Nebenstehend die drei typischen Testosteronreaktionen nach CHARNY.

Einen progressiven Anstieg der Spermienzahlen, wie er von HELLER, HECKEL und MC DONALD berichtet wird, konnte CHARNY nicht sehen. Er schlägt deshalb eine Wiederholung der Therapie nach einem Jahr vor. In einem Fall konnte er dadurch eine Verdoppelung des Rebound-Phänomens im Vergleich zum vorjährigen Ergebnis erzielen.



Patient mit günstiger Reaktion auf zweimalige Therapie nach CHARNY.

GETZOFF veröffentlichte 1955 einen Bericht über 840 Fälle von männlicher Subfertilität oder Infertilität, deren Spermienzahlen sich von Azoospermie-ähnlichen Werten bis zu 70 000 bewegten. Auf eine intensive Testosteronbehandlung hin sprachen 508 Patienten nicht an; bei 276 war ein variierender Anstieg der Spermienzahlen nur für 1,7 Monate zu verzeichnen und bei 63 erreichten die Zahlen nicht die Ausgangswerte. Schwangerschaften traten ein bei den Frauen von 52 Patienten, von denen 23 keine Besserung der Spermienwerte zeigten. In 7 Fällen war ein mäßiger bis leichter und bei 22 Patienten ein signifikanter Spermienanstieg zu verzeichnen.

HEINKE und TONUTTI behandelten 22 Patienten, die mehrere Jahre in steriler Ehe lebten. Alle Patienten wiesen eine Oligospermie schwereren oder leichteren Grades auf (von 45-1 Mill./ccm). Genaue Untersuchungen erstreckten sich auf die 17-Ketosteroid- und Gonadotropinausscheidung und die spermiogenetische Aktivität des Hodens. Nach einer Vorperiode von 3-6 Monaten wurden im Durchschnitt 1200 mg Testosteronpropionat oder -önanthat für die Dauer von 9 Wochen verabreicht. Nach Azoospermie-Eintritt oder signifikantem Spermienabfall wurde die Hormonzufuhr unterbrochen. Deutliche Azoospermie mit anschließendem Rebound-Phänomen konnte bei 10 Patienten = 45,4 % gesehen werden. In anderen Fällen sanken zwar die Spermienzahlen, ihr Wiederanstieg blieb aber aus oder trat nur verzögert ein. In wieder anderen Fällen erfolgte, und zwar ohne Spermienabfall, noch während der Behandlung mit Testosteron eine beträchtliche Zunahme. Bei den Ehefrauen wurden 8 Geburten mit einer Frühgeburt und einem Abort verzeichnet.

MC DONALD und HECKEL behandelten mit hohen Testosterongaben (3 mal wöchentlich 50 mg Testosteronpropionat oder 200 mg Testosteron-cyclopentylpropionat wöchentlich) 116 Oligospermien. Physisch konnten bei den Patienten keine anormalen Befunde erhoben werden. Sie zeigten keine Anzeichen von endokriner Krankheit. Von den 73 nach der Behandlung weiter beobachteten Patienten wiesen 28 (= 38 %) ein Rebound-Phänomen auf (Spermienanstieg über 50 Mill./Ejakulat im Vergleich zur Vorperiode). In 5 Fällen kam es nach 4 Monaten bis zu einem Jahr wieder zu einem Spermienabfall. 45 Patienten hatten nur einen Spermienanstieg

von durchschnittlich 32 Mill./Ejakulat (13-32 Mill. pro Ejakulat) zu verzeichnen. Bei den Ehefrauen der 22 Patienten mit einem Rebound-Phänomen wurde in 20 Fällen (= 25,6 %) eine Schwangerschaft beobachtet (Partus von 13 normalen Kindern, 2 Aborte und eine Bauchschwangerschaft). Die Autoren vertreten die Meinung, daß sich nur diejenigen infertilen Männer für eine Therapie mit dem Rebound-Phänomen eignen, bei denen durch Hodenbiopsie a) eine anormale Spermatogenese mit Desquamation unreifer Zellen und b) eine unvollständige Reifungshemmung festgestellt werden konnte.

Wie TYLER, SINGHER und CHARNY schon feststellen konnten, sind auch nach HEINKE und TONUTTI nur diejenigen Fälle von Oligospermie für eine Testosteronbehandlung, insbesondere für die Rebound-Phänomen-Therapie, geeignet und erfolgversprechend, deren Spermienzahlen nicht unter 20 Mill./ccm liegen. Für eine Refertilisierung jedoch ist nicht nur der Spermienanstieg, sondern vielmehr auch eine Normalisierung der Relation Spermien: Zellen, des Spermio- und Zytogramms maßgebend. Als typisches Beispiel dafür kann die von HEINKE und TONUTTI durchgeführte Androgentherapie bei 3 subfertilen Männern gelten. In allen drei Fällen gebaren die Ehefrauen später gesunde Kinder, obwohl durch eine intensive Testosteronbehandlung (2000-2200 mg) entweder kein bemerkenswerter Spermienanstieg eintrat oder die erhöhten Spermienwerte zur Zeit der Konzeption bereits wieder ihren Ausgangswert erreicht hatten. Die Relation Spermien:Zellen hatte sich aber bei allen drei Männern zu dem Zeitpunkt der Konzeption normalisiert.

Eine Schädigung der Kinder durch die vorkonzeptionelle Behandlung ihrer Väter mit hohen Androgengaben, wie sie auf der Tagung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft Frankfurt/M. 1953 und der Medizinischen Gesellschaft Gießen 1955 von verschiedenen Seiten zur Diskussion gebracht wurde, wird von KLEES und HEINKE nicht befürchtet. Sie prüften 6 Kinder, deren Väter vor der Konzeption mit großen Testosterondosen (850-2250 mg) behandelt wurden, auf ihren geistigen und körperlichen Gesundheitszustand. Es konnte selbst am weiblichen Genitale keine Mißbildung nachgewiesen werden. Die Kinder, 5 Mädchen und 1 Junge, wiesen keine Anzeichen körperlicher oder geistiger Anoma-

lien auf.

Ob die Behandlung der durch Oligospermie verursachten männlichen Zeugungsunfähigkeit mit hohen Androgengaben ein geeignetes Therapieverfahren ist, kann heute auf Grund der wenigen Veröffentlichungen auf diesem Gebiet noch nicht entschieden werden. Immerhin weisen die von HEINKE und TONUTTI behandelten Patienten den größten Erfolg auf. Man darf bei dieser Behandlungsart auch nicht die vielen Schwierigkeiten übersehen, die sich aus der monatelangen Voruntersuchung, der mehrere Wochen dauernden Therapie und nicht zuletzt aus den leider noch sehr kostspieligen Medikamenten ergeben, die nur ungern - wenn überhaupt - von den Krankenkassen genehmigt werden. Viele Patienten verlieren während der langen Behandlung die Geduld und erscheinen trotz unter Umständen eingetretener Besserung ihres Spermienbildes oder ihrer psychischen Verfassung nicht mehr zur Nachuntersuchung. Der behandelnde Arzt verliert sie aus den Augen, und etwaige als Enderfolg seiner Behandlung zu buchende Geburten kommen nicht mehr zu seiner Kenntnisnahme.

Auf Grund der guten den Stoffwechsel und die Durchblutung fördernden Eigenschaften wird Testosteron u.a. auch im Klimakterium und bei Herz- und Kreislaufbeschwerden angewendet (WESTPHAL, KIRCHNER, STAEHL, RENN und WERNER).

Nach ENGELHARDT-GÖLKEL und JORES werden die charakteristischen Symptome des Klimakteriums, Vasolabilität, vegetative Übererregbarkeit und psychische Störungen durch Testosteron weitgehend gemildert oder beseitigt.

BLASIUS, KÄFER und SEITZ konnten nach ihren Versuchen an kastrierten männlichen und weiblichen Ratten die Feststellung machen, daß mit Testosteron eine echte kausale Herztherapie möglich ist. Nach Androgengaben erhöhte sich das Organgewicht des Herzens von Kastraten im Vergleich zu den Kontrollen um 2/3. Der Anteil der spezifischen kontraktilen Herzmuskelproteine war vermehrt und damit ein echter Substanzzuwachs der Herzmuskulatur durch Testosteron bewiesen. Ihre Versuchsergebnisse decken sich auch mit den klinischen Erfahrungen, daß langdauernde und gleichmäßige, sich in physiologischen Grenzen haltende Dosierung von Androgenen zu einer Verbesserung der Herzmuskelleistung bei

Myodegeneratio cordis und Coronarinsuffizienz führt.

KIRCHMAYR vertritt die Ansicht, daß es für die Herz- und Kreislauftherapie mit Testosteron keine absolute Kontraindikation mit Ausnahme des Prostata-Karzinoms gibt. Er empfiehlt zur Behandlung von Coronarinsuffizienz und chronischer Herzmuskelstoffwechselstörung 200-400 mg Testosteron-Oenanthat. Mit dieser Therapie konnte er bei 63 Patienten gute Erfolge erzielen. Selbstverständlich können dabei die Androgene weder eine Strophantin- noch Digitalis-Therapie ersetzen.

Mit 3 mal 25 mg Testosteronpropionat wöchentlich behandelte MUDERRISOGLU 10 Kardiopathien. Während bei degenerativen Herzmuskelschäden mit Hypertrophie und Koronarsklerose nur leichte Besserung zu verzeichnen war, zeigte sich diese Therapie bei typischer Angina pectoris sehr erfolgreich.

BUBENHEIM konstatierte unter Androgenbehandlung bei peripherer, segmentaler und reflektorischer und auch zentraler Angina pectoris Besserung der Symptome. Nach 5-8 wöchentlicher Behandlung von 3 mal täglich 15 Tropfen Testoviron waren diese Patienten meist beschwerdenfrei. Mit Testoviron-Depot 50 mg/Woche stellten sich noch bessere Erfolge ein.

Allgemeingültige Dosierungen lassen sich, wie auch bei der Fertilisierung durch das Rebound-Phänomen, nicht aufstellen. In jedem Fall muß man sich individuell auf den Patienten einstellen. Unter Berücksichtigung der grundsätzlichen Voraussetzungen und der individuellen Dosierung ist es mit Gaben von Sexualhormonen möglich, bei fast allen peripheren und koronaren Durchblutungsstörungen, wie auch bei der Angina pectoris, in relativ kurzer Zeit ein Abklingen der Erscheinungen, ja sogar eine völlige Wiederherstellung der Leistungs- und Arbeitsfähigkeit zu erreichen.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN UND ERGEBNISSE

An der Universitäts-Hautklinik wurden in den letzten Jahren 12 Fälle von Oligospermie mit hohen Testovirongaben zur Erzielung des Rebound-Phänomens behandelt. Es handelte sich dabei um Patienten, die mehrere Jahre in steriler Ehe lebten. Sie kamen zur Untersuchung, nachdem bei ihren Frauen durch den Gynäkologen keine auf eine Infertilität hinweisenden Befunde erhoben werden konnten. In den meisten Fällen waren die Patienten frei von endokrinen Störungen und zeigten auch keine erkennbaren Krankheiten. Die sekundären Geschlechtscharakteristika waren normal entwickelt.

In einer mehrwöchentlichen Vorperiode erstreckte sich die Untersuchung in der Regel auf nach einer viertägigen Karenzzeit angefertigte Spermatogramme und eine Hodenbiopsie. In den Spermatogrammen wurden im einzelnen folgende Werte festgehalten: Ejakulatsmenge, Aussehen, pH-Wert, Verflüssigungszeit, Spermiengesamtzahl/ccm, Beweglichkeit, pathologische Formen. Diese Untersuchung wurde auch während der Behandlung und nach Abschluß der Therapie vorgenommen. Die Gesamtdosis des zur Anwendung gelangten Testovirons betrug bei 9 Patienten 1000 mg, verteilt auf wöchentliche Injektionen von 2 mal 50 mg, bei 2 Patienten 600 mg und in einem Fall 750 mg.

Fall 1

Patient B. (Nr. 425): 30 Jahre, Angestellter, mehrere Jahre kinderlos verheiratet. 1949 Hodenextirpation rechts wegen Tbc. Keine besonderen Krankheiten. Linker Hoden und Nebenhoden normal.

Im Ejakulat befanden sich nur im Zentrifugat vereinzelt Spermatozoen. Die Hodenbiopsie vor der Behandlung zeigte eine reguläre Weite und Anordnung der Tubuli seminiferi mit erheblicher Reifungshemmung. Es konnten in der Hauptsache nur Spermatocyten I. und II. Ordnung nachgewiesen werden.

Der Patient erhielt nach einer 10-monatigen Vorperiode eine intensive Testosteronbehandlung. Bereits nach der Verabreichung von 100 mg Testoviron konnte ein Spermienanstieg bis zu 2,4 Mill./ccm verzeichnet werden. Unmittelbar nach der Behandlung sanken die Spermienwerte wieder bis auf 1,8 Mill./ccm.

Fall 2

Patient M. (Nr. 13): 30 Jahre, Kaufmann, seit 4 Jahren in steriler Ehe lebend. Keine ernsthaften Krankheiten.

In der Vorperiode wurden Spermiengesamtzahlen von 11,0-14,2 Mill. pro ccm festgestellt.

Nach einer Testovironkur mit 1000 mg waren im Nativpräparat nur noch vereinzelt Spermatozoen nachzuweisen.

Fall 3

Patient K. (Nr. 320): 24 Jahre, Kraftfahrer, seit 3 Jahren kinderlos verheiratet. Keine schwere Erkrankung und keine Geschlechtskrankheit.

Vor der Behandlung fanden sich Spermiengesamtzahlen von durchschnittlich 40,2 Mill./ccm (bewegliche Spermien 8,8-28,6 Mill. pro ccm, pathologische Formen 21,4 %).

Nach der Testovirontherapie sanken die Spermienzahlen auf 24,2 Mill./ccm (bewegliche Spermien 14,2 Mill./ccm, pathologische Formen 23 %). Ein Jahr nach der Hormonkur gebar die Ehefrau ein gesundes Kind.

Fall 4

Patient M. (Nr. 599): 30 Jahre, Landwirt, seit 1 Jahr kinderlos verheiratet. Ohne schwere Erkrankung.

4 Monate vor der Behandlung wurden Spermiengesamtzahlen von 1,5-16,2 Mill./ccm (bewegliche Spermien 0,4-6,4 Mill./ccm, pathologische Formen 28-40 %) beobachtet. Durch Hodenbiopsie konnte eine hochgradige Kalibereinengung der Tubuli im linken Hoden mit peritubulärer Fibrose erkannt werden. Intratubulär waren die spermiogenetischen Elemente, insbesondere die differenzierten Formen, stark vermindert. Der rechte Hoden zeigte weniger

fortgeschrittene Veränderungen, obwohl auch hier starke peritubuläre, kollagen- und elastisch-faserige Fibrose eingetreten war.

5 Monate nach Abschluß der Behandlung konnten nur im Nativpräparat einige bewegliche und unbewegliche Spermatozoen nachgewiesen werden. Nach Angaben des Patienten ist seine Frau seit 3 Monaten schwanger.

Fall 5

Patient S. (ohne Nr.): 30 Jahre, mehrjährige sterile Ehe. Ohne ernsthafte Krankheiten.

Vor der Behandlung betrug die Spermiengesamtzahl 8,6 Mill./ccm (bewegliche Spermien 2,6 Mill./ccm, pathologische Formen 28 %).

Die intensive Testosteronapplikation führte nach 2 Monaten zu einem Rebound-Phänomen, indem die Spermiengesamtzahl bis auf 0,6 Mill./ccm absank und 4 Monate später auf 6,8 Mill./ccm anstieg. Wie jedoch die letzte Nachuntersuchung zeigt (Spermiengesamtzahl 3,4 Mill./ccm), konnten mit dieser Therapie nicht mehr die Ausgangswerte erreicht werden.

Fall 6

Patient A. (Nr. 622): 34 Jahre, Lagerist, seit 1½ Jahren steril verheiratet. Keine schwere Krankheit und keine Geschlechtskrankheit.

In der Vorperiode zeigten sich Spermiengesamtzahlen von 4,0 Mill./ccm - 12,8 Mill./ccm (bewegliche Spermien 1,4-6,4 Mill. pro ccm, pathologische Formen 35-28 %). Der histologische Befund der Hodenbiopsie ergab eine mäßige Kalibereinengung der Tubuli mit verschiedenen Stadien von Atrophie.

Nach Applikation von 750 mg Testoviron, verteilt auf 5 Wochen, sanken die Spermienzahlen zunächst auf 1,6 Mill./ccm (bewegliche Spermien 1,0 Mill./ccm). 6 Monate nach Beendigung der Hormonkur waren nur noch im Nativpräparat vereinzelt unbewegliche Spermien zu sehen. 2 Monate später trat ein typisches Rebound-Phänomen mit einer Spermiengesamtzahl von 49,8 Mill./ccm (unbewegliche Spermien 13,4 Mill./ccm, pathologische Formen 36 %) ein.

Fall 7

Patient K. (ohne Nr.): 30 Jahre, Landwirt, mehrjährige sterile Ehe, keine ersthaften Krankheiten.

Das Spermabild vor der Behandlung wies 2,8 Mill./ccm Spermien auf (bewegliche Spermien 0,4 Mill./ccm, pathologische Formen 40 %). Nach der Hodenbiopsie, die normalkalibrige Hodenkanälchen im lockeren, unauffälligen Interstitium mit normalen Leydig-Zellen und keine Anzeichen von Atrophie oder Fibrose erkennen ließ, handelte es sich um eine geringfügige Tubulusstörung im Sinne einer mäßigen Spermatogeneseverzögerung.

Die Behandlung mit Testoviron führte zu keiner Änderung der Spermienzahl (Gesamtzahl nach Kurende 2,0 Mill./ccm).

Fall 8

Patient G. (Nr. 1398): 35 Jahre, Landwirt, 5 Jahre kinderlos verheiratet. Keine ernsthaften Krankheiten. 3 Jahre russische Gefangenschaft.

Die Spermiengesamtzahlen der Spermiogramme in der Vorperiode von 4 Monaten betrugen 8,6-24,6 Mill./ccm (bewegliche Spermien 6,4-14,6 Mill./ccm, pathologische Formen 24-26 %). Die Hodenbiopsie ergab für den rechten Hoden einen Tubulusschaden I.-II.Grades mit auffälliger Arteriosklerose der interstitiellen Gefäße. Am linken Hoden wurde eine unterschiedlich weit fortgeschrittene Tubulusdegeneration mit peritubulärer Hyperelastose und Fibroblastenvermehrung der Leydig-Zellen festgestellt.

Nach Kurende betrug die Spermiengesamtzahl 16,4 Mill./ccm (bewegliche Spermien 7,8 Mill./ccm, pathologische Formen 28 %).

Fall 9

Patient P. (Nr. 012): 25 Jahre, Hilfsarbeiter, mehrjährige sterile Ehe. Keine ernsthaften Krankheiten.

Im Ejakulat wurden vor der Behandlung 26,2 Mill./ccm Spermien gesehen (bewegliche Spermien 17,2 Mill./ccm, pathologische Formen 19 %).

Nach 200 mg Testoviron, verabreicht in 14 Tagen, stiegen die Spermienwerte auf 65 Mill./ccm, um nach weiteren 400 mg wieder auf 26,8 Mill./ccm abzufallen.

Fall 10

Patient F. (Nr. 311): 36 Jahre, Hilfsarbeiter, seit 2½ Jahren besteht Kinderwunsch.

In der Vorperiode wurden Spermiengesamtzahlen von 5,8 Mill./ccm festgestellt (bewegliche Spermien 0,6 Mill./ccm, pathologische Formen 19 %).

Insgesamt 600 mg Testoviron wurden verabreicht. Nach Kurende stieg die Spermiengesamtzahl auf 8,2 Mill./ccm (bewegliche Spermien 7,2 Mill./ccm, pathologische Formen 23 %).

Fall 11

Patient G. (Nr. 2024): 32 Jahre, Landwirt, mehrjährige sterile Ehe. Mit 10 Jahren an Mumps, mit 24 Jahren an Malaria erkrankt.

Nachdem bereits eine Therapie mit 6000 Einheiten Anteron 4 Wochen nach der Behandlung zur Konzeption der Frau führte, wurde vom Patienten erneut der Kinderwunsch geäußert.

Die Voruntersuchung ergab Spermiengesamtzahlen von 24,6-32,6 Mill. pro ccm (bewegliche Spermien 10,2-18,2 Mill./ccm, pathologische Formen 28-35 %). Die Hodenbiopsie ließ normalkalibrige, gewundene Hodenkanälchen mit regulärer Wandung und allen Zellformen der spermatogenetischen Reihe erkennen. Vereinzelt waren Desquamation unreifer Vorstufen in das Lumen und eine relative Vermehrung von Sertoli-Zellen in einzelnen Kanälchen festzustellen. Anscheinend ausgereifte Spermien wurden in allen Kanälchen, wenn auch teilweise recht spärlich, beobachtet.

Unmittelbar nach Beendigung der Hormonkur fielen die Spermienwerte auf 12,8 Mill./ccm (bewegliche Spermien 6,6 Mill./ccm, pathologische Formen 38 %). 4 Wochen nach der Testovironbehandlung kam es zum Partus eines gesunden Kindes.

Fall 12

Patient L. (Nr. 395): 32 Jahre, Weinhändler, seit 10 Jahren kinderlos verheiratet. Keine ernsthafte Krankheit und keine Geschlechtskrankheit.

Vor der Behandlung konnten nur im Nativpräparat vereinzelt bewegliche und unbewegliche Spermatozoen nachgewiesen werden. Durch Hodenbiopsie wurden in beiden Hoden geringfügige Tubulusschädigung mit Kalibervermindерung und peritubulärer Fibrose festgestellt. Der Ablauf der intratubulären Spermatogenese war weitgehend erhalten. In den meisten Tubuli konnten Spermien nachgewiesen werden.

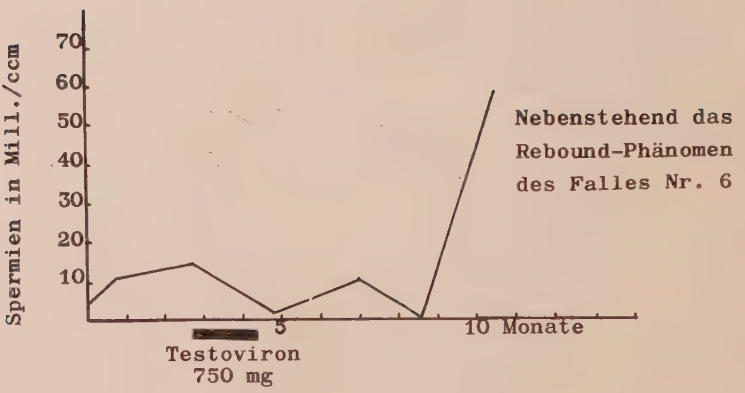
Bereits nach 600 mg Testoviron, verabreicht in Dosen von 2 mal 50 mg wöchentlich, war ein Spermienanstieg von 20,4 Mill./ccm (bewegliche Spermien 14,2 Mill./ccm, pathologische Formen (32 %) zu verzeichnen.

BESPRECHUNG UND BEURTEILUNG DER ERGEBNISSE

Zusammenfassend ergibt sich folgendes Ergebnis aus der Behandlung von 12 Oligospermien mit Spermienzahlen von 1,0 Mill. pro ccm bis 80,0 Mill./ccm:

Depression der Spermatogenese	in	8 Fällen
Wiederanstieg der Spermienzahlen	in	3 Fällen
Ausgangswerte überschritten	in	5 Fällen
Ausgangswerte nicht erreicht	in	5 Fällen

Drei Schwangerschaften wurden nach der Hormonkur verzeichnet, von denen zwei bereits zum Partus gesunder Kinder führten. Das im Fall 6 eingetretene typische Rebound-Phänomen ist nachstehend wiedergegeben.



Die Behandlung der 12 Patienten zeigt, daß die Spermiogramme durch hohe Testosterongaben unterschiedlich beeinflußt werden. In 8 Fällen kam es nach der Hormonkur zu einer mehr oder weniger deutlichen Depression der Spermatogenese, deren Wiederanstieg bei 3 Patienten (Fälle 5, 6 und 11) und Besserung bis über den Wert der Vorperiode hinaus nur bei 2 Patienten (Fälle 6 und 11) beobachtet werden konnte. Ob in den anderen Fällen auf diese regressive Phase, wie sie von HEINKE und TONUTTI bezeichnet wird, noch eine progressive folgen wird, kann man jetzt noch nicht sagen, da die Behandlung der meisten Patienten erst Anfang 1957 abgeschlossen wurde. Interessant ist die Beobachtung, daß bei einem Patienten (Fall 9) noch während der Behandlung (nach 200 mg Testoviron) die Spermienzahl von 26,2 Mill./ccm auf 65,0 Mill./ccm stieg, um nach Therapieabschluß auf 26,8 Mill./ccm abzufallen.

Die Testosterondosis, die ein Absinken der Spermienzahl auszulösen vermag, ist von Fall zu Fall verschieden. Ferner kann eine Depression der Spermatogenese bei den einzelnen Patienten bereits nach verhältnismäßig kurzer Zeit eintreten, während sie in anderen Fällen nach längerer Zeit erfolgt.

Zu dem Problem der Fertilität betrachte man die Fälle 3, 4 und 11. Während bei zwei Patienten (Fälle 3 und 4) eine gewisse progressive Phase eintrat, die Ausgangswerte jedoch nicht mehr erreicht wurden, konnte bei einem Patienten (Fall 11) eine Depression der Spermiogenese mit anschließendem Wiederanstieg beobachtet werden.

DISKUSSION

Die an der kleinen eigenen Patientenzahl während und nach der Behandlung erhobenen Befunde stimmen mit den Untersuchungsergebnissen anderer Autoren (CHARNY, HEINKE und TONUTTI, MC DONALD und HECKEL u.a.m.) insofern überein, daß nur bei einem Teil der Patienten (im Durchschnitt 20-30 %) das Rebound-Phänomen eintritt, bei anderen die erhöhten Spermienzahlen wieder bis zu den Ausgangswerten absinken und in wieder anderen Fällen die Spermienwerte nach Azoospermie-ähnlichen Zahlen nicht mehr die Werte vor der Behandlung erreichen. Schließlich kann es auch ohne Eintritt einer regressiven Phase zu einem progressiven Spermienanstieg noch während der Hormonzufuhr kommen.

Für Patienten mit primären Hodenschäden ist die Behandlung mit hohen Testosterondosen nach den bisherigen Erfahrungen die erfolgreichste Therapie. Zur Zeit steht uns jedoch noch keine diagnostische Methode zur Verfügung, um entscheiden zu können, welche Hodenschäden unter diese Gruppe rechnen. Wie die Untersuchungen ergeben, besteht auch noch in diesen Fällen bei der Hormonzufuhr ein gewisses Risiko, indem durch Hemmung der Spermatogenese möglicherweise irreparable Schäden gesetzt werden können.

Eine endgültige Stellungnahme zu dem Wert dieser Behandlungsmethode wird man erst dann einnehmen können, wenn noch weitere und umfangreichere Untersuchungen durchgeführt wurden. Die außerordentlich guten Erfolge von HEINKE und TONUTTI, die mit dieser Behandlung 6 Geburten (= 26,1 %) erzielen konnten und von MC DONALD und HECKEL, die 13 Geburten (= 46,4 %) ver-

zeichneten, sollten Anlaß geben, diese Therapie in Anbetracht der meist erfolglosen Behandlung mit anderen Hormonen weiter fortzusetzen.

ZUSAMMENFASSUNG

In der Einleitung werden nach einem kurzen historischen Abriß über die Endokrinologie die zwischen Keimdrüsen, Adenohypophyse und Sexualzentrum bestehenden Beziehungen beschrieben. Daran anschließend folgt ein Kapitel über die Androgene, ihre Entdeckung, chemische Struktur und synthetische Herstellung.

In den folgenden Abschnitten wird auf den durch eine prä- und postpuberale Kastration verursachten Androgenmangel und auf die sich daraus ergebenden Folgen für Knochenwachstum, Muskelentwicklung, Stimmwechsel, Haut, Behaarung und Geschlechtsorgane eingegangen.

Die biologischen Wirkungen der Androgene und ihr Einfluß auf den Stoffwechsel, insbesondere auf die Geschlechtsorgane und Brustdrüsen, die Stickstoff-Retention, Kreatin-Ausscheidung, Nierenfunktion, den Elektrolyt- und Wasserhaushalt, das hämatopoetische System und auf Haut und Schleimhaut, werden in Einzelabschnitten aufgezeigt. Es wird auf den Zusammenhang zwischen den Stoffwechselwirkungen der Sexualhormone und der Tätigkeit von Enzymen hingewiesen. Zum Schluß dieses Kapitels finden die extra-genitalen Androgenquellen in der Niere, der Plazenta und dem Ovar Erwähnung.

Der Androgentherapie wird ein breiter Rahmen eingeräumt. Sie hat in den letzten Jahren vor allem deshalb mehr und mehr an Bedeutung gewonnen, weil im Durchschnitt 30-50 % aller sterilen Ehen durch die Infertilität des Mannes verursacht sind. Es wird auf die verschiedenen Androgene und deren Wirkungen, die einzelnen Therapien und Verabreichungsarten Bezug genommen, die intensive Hormonkur zur Erzielung des Rebound-Phänomens eingehend erwähnt und deren großer Wert bei der Behandlung von Oligospermien diskutiert. Ferner wird die Androgenbehandlung

von Kreislauf- und Herzstörungen beschrieben.

Untersuchungen am Patientengut der Universitäts-Hautklinik werden ausgewertet und diskutiert. Von 12 Patienten mit Oligospermien konnte in eigener Untersuchung nach einer Hormonkur mit durchschnittlich 1000 mg Testoviron für die Dauer von 10 Wochen in 3 Fällen Konzeptionen beobachtet werden, von denen zwei zum Partus gesunder Kinder führten. In der dieses Kapitel abschließenden Diskussion wird anhand von Vergleichen dieser Ergebnisse mit den Behandlungsresultaten anderer Autoren (HEINKE und TONUTTI, MC DONALD und HECKEL u.a.m.) festgestellt, daß der Prozentsatz der durch eine Androgentherapie mit hohen Testosterondosen bei Oligospermien erzielten Schwangerschaften im Durchschnitt 25-30 % beträgt. In Anbetracht der meist erfolglosen Behandlung mit anderen Hormonen muß deshalb dieser Therapie bei primären Hodenschäden der Vorzug gegeben werden.

ÜBERSICHT ÜBER DIE ANDROGENPRÄPARATE

Name	Hersteller	Dosierung
Androl	Dr.Georg Henning, Berlin-Tempelhof	3-6 Dragees tgl., 3 mal 1 ccm i.m. wchtl.
Androstina	Ciba, Wehr/Baden	3 mal 1-3 Tabl.oder 1 Amp.tgl.
Androteston	Orgapharm, München	Amp.zu 10, 25, 50 mg
Androtesteron M	Orgapharm, München	2-4 Amp.wchtl.i.m. oder 10-25 mg tgl. perlingual
Androteston Tabl.	Orgapharm, München	5-25 mg tgl.
Erugon "Höchst"	Farbwerke Höchst	3 mal 1-3 Dragees tgl.
Orchibion "Klinge"	Klinge, München	5-10 gtt.perling.
Perandren	Ciba, Wehr/Baden	Linguetten à 5 mg, Implantationstabl. à 100 mg, Amp.à 10 u. 25 mg
Testasa	Organotherpeutische Werke, Osnabrück	3 mal 1-2 Dragees tgl.
Testes sicc."Hosco"	Schober & Co., Hamburg	3 mal 1-2 Tabl.tgl.
Testes Tabl. "Dr.v.Stockhausen"	Stockhausen, München	2 mal 2-4 Tabl.tgl.
Testes Lysat BAG	Schwarzhaupt, Köln/Rh.	1-2 ccm i.m. oder s.c. alle 2 Tage
Testifortan	Promota, Hamburg	tgl. oder jeden 2.Tag 1 Amp.subc. gleichz. 3 mal 2 Dragees tgl.
Testiliquid	Labopharma Dr.Riesenberg & Co., Berlin	3 mal 5 gtt.tgl.
Testimed	Adefo Chemie,Nürnberg	3 mal 3 Dragees tgl.
Testocoff	Verein.Chininfabr. Zimmer & Co.,Mannheim	1-3 Dragees tgl.
Testogan/Thelygan	Dr.Henning, Berlin	3 mal 1-3 Dragees tgl. u. 3 mal 1 ccm i.m.wchtl.; 3 mal 8-12 gtt.tgl.perl.
Testoluton	E.Scheurich, Appenweiler/Baden	Amp.à 15 u. 20 mg

Name	Hersteller	Dosierung
Testopur "Feldhoff"	Feldhoff & Co., Essen	1-2 tägig 1 mal transc.
Testosid (früher Anertan)	Boehringer, Ingelheim	Amp. zu 10 u. 25 mg, Bucceletten zu 2 u. 5 mg
Testoviron	Schering, Berlin	Amp.zu 10 u. 25 mg
Testoviron-Implantat	Schering, Berlin	Implantat zu 100 mg
Testoviron-Depot (als Oenanth- und Propionsäureester)	Schering, Berlin	Amp.zu 50 u.100 mg
Testoviron-Depot (Testosteron-oenanthat)	Schering, Berlin	Amp.zu 250 mg
Testoviron T	Schering, Berlin	3 mal 10-25 gtt.tgl. transc.
Testoviron Tabl.	Schering, Berlin	Tabl.zu 2 u.5 mg, tgl.2-5 Tabl. à 5 mg

Zum Schluß danke ich Herrn Privat-Dozenten Dr. D o e p f m e r ergebenst für die freundliche Überlassung des Themas und die wertvollen Hinweise bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Herrn Professor Dr. S c h u e r m a n n danke ich für die Übernahme des Korreferates.

LITERATURVERZEICHNIS

ABDERHALDEN, H.: Die Hormone, Springer Verl. 1952

ACKERMANN, P.G., G.TORO, W.B.KOUNTZ, T.KHEIM: "The effect of sex hormone administration on the calcium and nitrogen balance in elderly women". J.Geront. 140, 450 (1954)

ADAIR, F.E.: "Estrogens and androgens in advanced mammary cancer". J.A.M.A. 140, 1193 (1949)

ALBRIGHT, F., E.C.REIFENSTEIN: Parathyreoid glands and metabolic bone disease, Baltimore 1948

ASCHKENSAY, A., F.DRAY: "Action de la thyroxine des hormones corticotrope et somatotrope et des hormones génitales sur la régénération sanguine après inanition protéique". Sanguine 25, 461 (1954)

AUCEL, P., P.BONIN: "Action de l'extract de glande interstitielle du testicle sur le dévelopment du sequelle et des organs génitaux". Compt. rend.Acad.Sci. 142, 232 (1906)

BARNES, E.L., R.O.STAFFORD, M.E.GUILD, K.J.OLSON: "Comparison of myotrophic and androgenic activities of 19-nortestosterone-cyclopentylpropionate, androstanolone and methylandrostenediol". Proc.Soc.Exp.Biol.& Med. 87, 35 (1954)

BASSETT, S.H., E.H.KEUTMANN: "Effect of testosterone propionate and methyltestosterone on extracellular fluid of a Chinese eunuchoid". Conf.Metab. Aspects of Convalescence Including Bone and Wound Healing 10, 261 (1945)

BERTHOLD, A.P.: "Transplantation der Hoden." Arch.Anat. 42 (1849)

BIBEN, R.L., G.S.GORDAN: "Familial hypogonadotropic eunuchoidism." J.Clin.End. 15, 931 (1955)

BLASIUS, R., K.KÄFER, W.SEITZ: "Untersuchungen über die Wirkung von Testosteron auf die contractilen Strukturproteine des Herzens." Klin.Wschr. 324 (1956)

BOTTOMBY, H.C., S.J.FOLLEY:
"Effect of androgenic substances on growth of teat and mammary gland in immature male guinea pig." Proc.Roy.Soc. Lond. 126, 224 (1938)

BOURLIÈRE, F., Vy.TRAN:"Prèsence dans la surrénale du rat nouveau né d'une substance stimulant la croissance de la crête du poussin." C.r.Soc.Biol. 147, 1891 (1953)

BOWMAN, B.J., R.O.STAFFORD:
"Influence of nortestosterone cyclopentylpropionate on erythropoesis in castrate male rat." Proc.Soc.Exp.Biol.& Med. 87, 136 (1954)

BROWN-SÉQUARD, C.E.: Zit.nach Jores

BUBENHEIM, H.: "Über die Angina pectoris und ihre Hormonbehandlung." Med.Klin. 44 (1953)

BUTENANDT, A., G.HANISCH: "Über Testosteron-Umwandlung des Dehydroandrosterons in Androstendiol und Testosteron; ein Weg zur Darstellung des Testosteron aus Cholesteron." Z.physiol. Chem. 237, 89 (1935)

CALLOW, R.K.: "Isolation of male hormone present in urine of patient with adrenal tumor." J.Soc.Chem.Ind. 55, 1030 (1936)

CATCHPOLE, H.R., J.B.HAMILTON, G.R.HUBERT:
"Effect of male hormone therapy on urinary gonadotropins in man." J.Clin.End. 2, 181 (1942)

CHARNY, C.W.: "Treatment of male infertility with large doses of testosterone." J.A.M.A. 160, 98 (1956)

CLARK, G.: "Praepuberal castration in male chimpanzee." Growth 9, 327 (1945)

DAVID, K.: "Über kristallines männliches Hormon aus dem Hoden." Z.physiol.Chem. 233, 281 (1935)

DAVIS, J.S.: "Effect of androgens and estrogens on succinic dehydrogenase and cytochrome oxydase of rat prostate and seminal vesicle." Endocrin. 44, 1 (1949)

DHOM, G.: "Über die Produktion männlicher Wirkstoffe im Eierstock der Frau." Ber.Phys. Med.Ges.Würzbg. NF 66, 227 (1954)

DIRSCHERL, W., R.AMMON:Fermente, Hormone, Vitamine, Thieme Verl. Leipzig 1938

DIRSCHERL, W., H.BREUER, S.SCHELLER:
"Über die Wirkung von Steroidhormonen auf den Gewebestoffwechsel der Vesiculardrüsen von Maus und Ratte." Biochem. Z. 204 (1955)

DORFMANN, R.I.: "Metabolism of androgens." Rec.Progr. in Horm.Res. 2, 179 (1948)

"Biochemistry of androgens." The Hormones, Pincus, Ac.Pr.NY. 1 (1948)

EDWARDS, E.A.: "Cutaneous, vascular and pigmentary changes in castrate and eunuchoid men." End. 28, 119 (1941)

ENDAHL, B.R., C.D.KOCHAKIAN:
"Role of castration and androgens in D-amino acid oxydase activity of tissues." Am.J.Physiol. 185, 250 (1956)

ENGELHARDT-GÖLKEL, A.: "Die Bedeutung der paradoxen Hormonbehandlung." Dtsch.Med.Wschr. 712 (1955)

FANCONI, G.: "Über Störungen der Pubertät." Dtsch. Med.Wschr. 337 (1955)

FORSYTH, B.T.: "Die Wirkung von Testosteron-Propionat mit unterschiedlicher Eiweiß- und Kalorienzufuhr bei Unterernährung nach Trauma." J.Laborat.Clin.Med.S.Louis 43, 732 (1954)

FRANK, C., B.HARROW: "Male hormone." Proc.Soc.Exp.Biol.& Med. 26, 325 (1929)

GALLAGHER, T.F., F.C.KOCH:
"Quantitative assay for testicular hormone by comb growth reaction." J.Pharm. & Exp.Ther. 55, 97 (1935)

GARDNER, W.U., C.A.PFEIFFER:
"Influence of estrogens and androgens on skeletal system." Phys.Rev. 23, 139 (1943)

GAUNT, R., H.W.HAYS: "Life maintaining effect of crystalline progesterone in adrenalectomized ferrets." Science 88, 576 (1938)

GETZOFF, P.L.: "Clinical evaluation of testicular biopsy and the rebound phenomenon." Fert.& Ster. 6, 465 (1955)

GOLDMAN, J.C., V.J.SALMON:
"Effect of androgen therapy on voice and vocal cords of adult women." Ann.Otol. Rhin.& Laryng. 51, 961 (1942)

GORDAN, G.S.: "Evaluation and use of anabolic steroids." Gen.Pract. 10, 3 (1954); J.Clin.End. 11, 206 (1951); Am.J.Med. 11, 629 (1951)

GREENE, R.: Pract. 162, 512 (1949)

HAGEDORN, H.: "Ist die Behandlung von Fertilitätsstörungen beim Mann erfolgversprechend?" Die Medizinische Nr.45 (1952)

HAMILTON, J.B.: "Testicular Disfunction. Glandular Physiology and Therapy." A.M.A.Chic. 1942

HAMILTON, J.B., G.R.HUBERT: "Vocal changes in eunuchoid and castrated men upon administration of male hormone substance." Am.J.Physiol. 129, 372 (1940)

HARRISON, J.H., C.B.LEMAN, P.L.MUNSON, J.C.LAIDLAW: "Androgen, gonadotrophin and steroid excretion in man before and after castration and adrenalextomy." J.Urol. 73, 580 (1955)

HECKEL, N.J.: "The influence of testosterone propionate upon benign prostatic hypertrophy and spermatogenesis." J.Urol. 43, 286 (1940)

HECKEL, N.J., J.H.MC DONALD: "The rebound phenomenon of the spermatogenic activity of the human testis following the administration of testosterone propionate." Fert.& Ster. 3, 49 (1952)

HECKEL, N.J., W.A.ROSSO, L.KESTEL: "Spermatogenic rebound phenomenon after administration of testosterone propionate." J.Clin.End. 11, 235 (1951)

HEINKE, E., E.TONUTTI: "Studien zur Wirkung des Testosterons auf die spermiogenetische Aktivität des Hodens bei Oligospermie." Dtsch.Med. Wschr. 566 (1956)

HELLER, C.G., W.O.MADDOCK: "The clinical uses of testosterone in the male." Vit.& Horm. 5, 393 (1947)

HELLER, C.G., W.O.NELSON, B.HILL, E.HENDERSON, W.O.MADDOCK, E.C.JUNGCK, C.A.PAULSEN, G.E.MORTIMORE: "Improvement in spermatogenesis following depression of the human testis with testosterone." Fert.& Ster. 1, 415 (1950)

HERRMANN, J.B.: "Hypercalcemic syndrome associated with androgenic and estrogenic therapy." J.Clin.End. 9, 1 (1949)

KLEES, E., E.HEINKE: "Die Entwicklung von Kindern, deren Väter wegen Subfertilität mit hohen Testosterondosen behandelt wurden." Zbl.f. Gynäk. 43, 1726 (1956)

KLOSS, G.: "Die Beeinflussung der Alterserscheinungen des Menschen durch kombinierte orale Sexualhormon-Therapie." Diss.a.d.Fr. Univ.Bln. (1954)

KOCH, F.C.: "Excretion and metabolism of male sex hormones." Biol.Symp.Jacques Cattel Pr. 9, 41 (1942)

KOCHAKIAN, C.D.: "Protein anabolic effects of steroid hormones." Vit.& Horm. 4, 255 (1946)
"Testosterone and testosterone acetate and protein and energy metabolism of castrate dogs." End. 21, 750 (1937)

KOCHAKIAN, C.D., C.TILLOTSON, J.AUSTIN, E.DOUGHERTY, V.HAAG, R.COALSON:
"The effect of castration on the weight and composition of the muscles of the guinea pig." Endocrin. 58, 315 (1956)

KOCHAKIAN, C.D., B.R.ENDAHL, A.D.HALL:
"Arginase activity of the salivary glands and its regulation by androgens." Proc. Soc.Exp.Biol.& Med. 89, 289 (1955)

KORENSHEVSKY, V., M.DENNISON:
"Assay of cristal male sexual hormone." Biochem.J. 29, 1720 (1935)

"Manifold effects of castration in male rat." J.Path.& Bact. 38, 231 (1934)

KORNER, A., F.G.YOUNG: "The effect of methylandrostenediol on the weight and protein content of muscles and organs of the rat." J.End. 13, 84 (1955)

"The influence of methylandrostenediol on the body weight and carcass of the rat." J.End. 13, 78 (1955)

LAQUEUR: Zit.nach Jores

LEONARD, S.L.: "Stimulation of mammary glands in hypophysectomized rats by estrogens and testosterone." Endocrin. 32, 229 (1943)

LOEWY, A.: "Neuere Untersuchungen zur Physiologie der Geschlechtshormone." Ergebn.d. Physiol. 2, 130 (1937)

LLEWELLYN-JONES, D.: "Female fertility." Brit.M.J. 2, 180 (1953)

MAMOLI, L., R.KOCH, H.TESCHEN:
"Biochemische Hydrierung in der Gruppe der Steroide mit Hilfe eines Bazillus der Art putrificus." Z.physiol.Chem. 261, 287 (1939)

MANDEL, P., A.EBEL, A.FONTAINE:
"Effect de la testosterone sur le bilan calcique chez le rat castré." C.r.Soc. Biol.(Paris) 184, 713 (1954)

MARRIAN, G.F.: "Androstenetriol in normal human urine." Nature 154, 19 (1944)

MASON, H.L.: "Isolation of androstane 3(α)11 diol 17 on from urine of normal men." J.Biol. Chem. 162, 745 (1946)

MAYER, G., M.KLEIN: "Les hormones du placenta." Rapports 3. Reun.End.Lang.franc. 47 (1955)

MC CULLAGH, E.P., R.JONES:
"Effects of androgens on blood count of men." J.Clin.End. 2, 243 (1942)

MC DONALD, J.H., N.J.HECKEL:
"Further observations on the rebound phenomenon in the treatment of certain types of spermatogenic dysfunction." J.Urol. 75, 990 (1956)

MC PHILLAMY, SCHOLZ: Zit.nach Twombly

MEIER, R., E.TSCHOPP: "Die Abhängigkeit der Größe und Form der Zeit-Wirkungsfläche von Dosis und Resorptionsgröße bei Testosteron." Arch. exp.Path.& Pharm. 226, 532 (1955)

MUDERRISOGLU, B.: "Der Wert des Testosteronpropionats bei der Behandlung von Kardiopathien und Angina pectoris." Bruxelles Médical 33, 19 (1953)

NELSON, W.O., MERCKEL: Zit.nach Zahler

NOWAKOWSKI, H.: "Zentrale Steuerung der Sexualfunktionen. Die Keimdrüsen des Mannes." 1.Symp.d. Dtsch.Ges.f.Endokrin. Springer Verl. 1955

"Die Wirkungen der Sexualhormone auf das Skelett und den Skelettstoffwechsel." 2.Symp.d.Dtsch.Ges.f.End. 93 (1955)

OPPENAUER, R.V.: "Synthesis of dehydroandrosterone by the decomposition of β-sitosterol from soya beans." Nature 139, 1039 (1935)

OTTO, H.: "Brill-Symmer durch jahrelangen Gebrauch von Testoviron." Slg.selt.klin.Fälle 11, 7 (1955)

PARKES, A.S.: "Androgenic activity of ovarian extracts." Nature 139, 965 (1937)

PARTRIDGE, J.W.: Zit.nach Keller

PASCHEN, H.W., W.SCHILD: "Allergische Reaktionen auf körpereigene Hormone." Zschr.Geburtsheilk.u. Gynäk. 33, 144 (1955)

PEDERSEN-BJERGAARD, K., M.TONNESEN: "The effects of steroid hormones on the muscular activity in rats." Act.End. (Copenh.) 17, 329 (1954)

PEZARD, H.: "Sur la determination des caractères sexuals secondaires chez les gallinaces." Compt.rend.Acad.Sci. 153, 1027 (1911)

PHILIPP, E.: "Die hormonale Wirkung der Planzenta." Dtsch.Med.Wschr. 244 (1955)

PONSE, K.: "La fonction androgène de l'ovaire chez l'animal." Rapp.3.Réun.Endocrin.Langue franc. 89 (1955)

RENN, R.: Wien.Med.Wschr. 378 (1951)

ROMANO, S.: "Su la patogenesi e terapia delle piu frequenti turbe sessuali nell'uomo osservate nel centro sessuologico della Clinica Dermosifilopatica di Napoli." Dermatol. 5, 270 (1954)

ROSE, W.C.: "Metabolism of creatine and creatinine." Am.Rev.Biochem. 4, 243 (1938)

RUDOLPH, G.G., W.R.STARNES: "Effect of castration and testosterone administration on seminal vesicles and prostates of rats." Am.J.Physiol. 179, 415 (1954)

RUPP, J.J., K.E.PASCHKIS: "Influence of testosterone propionate on the protein metabolism of hypophysectomized rats." Metabolism 2, 268 (1953)

RUZICKA, L., H.WETTSTEIN: "Künstliche Herstellung des männlichen Sexualhormons trans-Dehydroandrosteron und des Androsten-3,17dions." Helvet. chim.Act. 18, 986 (1935)

RUZICKA, L., M.W.ROLDBERG, H.R.ROSENBERG: Helvet.chim.Act. 18, 1487 (1935)

SAMUELS, L.T.: "Influence of methyltestosterone on muscular work and creatine metabolism in normal young man." J.Clin.End. 2, 649 (1942)

SCHENETTEN, F.: Z.f.ges.inn.Medizin 3, 696 (1948)

SCHERING, A.G.: Die Hormontherapie in der Praxis. Erich Blaschker Verl. Berlin 1953

SCHÖLLER, W., GEHRKE: Med.Klin.Wschr. 694 (1938)

SCHUERMANN, H.: "Intratestale Androgenapplikation bei schweren Fertilitätsstörungen." Klin. Wschr. 201 (1951)

SCHULTZ, J.M.: "A clinical study of treatment with methylandrostenediol." Fert.& Ster. 7, 523 (1956)

SCOW, O.R., S.N.HAGAN: "Effect of testosterone propionate on myosin, collagen and other protein fractions in striated muscles of gonadectomized male guinea pigs." Am.J. Physiol. 180, 31 (1955)

SEITZ, W.: "Über die Implantation von Testosteron-Preßlingen in den menschlichen Hoden und die dadurch erreichte Entwicklung des Keimepithels." Klin.Wschr. 601 (1949)

SELYE, H.: Textbook of Endocrinology, Montreal 1950

SIREK, O.V., C.H.BEST: "The protein anabolic effect of testosterone propionate and its relationship to insulin." End. 52, 319 (1953)

SOBEL, E.H., C.St.RAYMOND, K.V.QUIN, N.B.TALBOT: "The use of methyltestosterone to stimulate growth: Relative influence on sceletal maturation and linear growth." End. 16, 241 (1956)

SOFFER, L.J.: Diseases of the Endocrine Glands, Philadelphia 1951

SORM, F., Ju.SVEJCAR: "Die Wirkung der androgenen Hormone auf die Arginase- und Transaminasetätigkeit in den Nieren." Biochimjiia 20, 241 (1955)

SPEERT, H.: "Development of mammary gland of rhesus monkey. Contributions to embryology." Cornegie Inst. of Wash. 32, 9 (1948)

STAEHL, W.: "Zur Hormontherapie bei Durchblutungsstörungen und stenokardischen Beschwerden." Schweiz.Med.Wschr. 1720 (1951)

SUTTERLIN, F.W.: "Some aspects of human infertility." Virginia M. Month. 78, 239 (1951)

SWYER, G.J.M.: "Effects of testosterone implants in men with defective spermatogenesis." Brit. Med.J. 1080 (1953)

TAGER, B.N.: "Creatine metabolism and methyltestosterone." J.Clin.End. 3, 185 (1943)

THORN, G.W.: Zit.nach Keller

TSCHUMI, R.: "Zur Therapie der männlichen Fertilitätsstörungen." Gynec. 135, 87 (1953)

TURNER: Zit.nach Twombly

TWOMBLY, G.H.: "The synthesis and metabolism of radioactively labeled steroids." Vit.& Horm. 9, 237 (1951)

TYLER, E.T., H.O.SINGHER: "Male infertility. Status of treatment. Prevention and current research." J.A.M.A. 160, 91 (1956)

VOSS, H.E.: "Androgenpräparate mit Dauerwirkung." Arzneimittel Forschg. 5, 208 (1955)

WAGENEN van, G., S.J.FOLLEY: "Effect of androgens on mammary gland of female rhesus monkey." J.End. 1, 367 (1939)

WAGENSEIL, F.: "Chinesische Eunuchen." Z.f.Morph.& Anthrop. 32, 415 (1933)

WAUGH, R.K.: "Sympathicotropic (Leydig) cell tumor of ovary with virilism." J.Clin.End. 9, 486 (1949)

WEILLUND, J., J.BERNFELD: "Die Behandlung von einzelnen Entwicklungsstadien mit Sexualhormonen." Ann. d'End. 9, 486 (1953)

WERNER, A.A.: J.A.M.A. 8, 705 (1945)

WERNER, HAUGER, KRITZLER: "Gelbsucht während der Therapie mit Methaltestosteron." Am.J.M. 8, 325 (1950)

WESTPHAL, K., KIRCHNER: Dtsch.Med.Wschr. 1065 (1945)

WILKINS, L., W.FLEISCHMANN: "Creatinuria due to methylated steroids." J.Clin.Invest. 24, 21 (1945)

"Influence of various androgenic steroids on nitrogen balance and growth." End. 6, 383 (1946)

WILKINS, L.: "Creatinuria induced by methyltestosterone in treatment of dwarfed boys and girls." Bull.John Hopkins Hosp. 69, 493 (1941)

WOOD, J.C.: "Jaundice due to methyltestosterone therapy." J.A.M.A. 150, 1484 (1942)

ZAHLER, H.: "Über das Verhältnis einiger Teileigenschaften androgener und verwandter Wirkstoffe." Virch.Arch. 323, 206 (1953)

Über die Wirkung verschiedener Gaben von Testosteronpropionat auf den infantilen Rattenhoden." Virch.Arch. 314, 23 (1947)

ZIMMERMANN, W.: Zit.nach Jores

ZONDECK, B., Y.M.BROMBERG: "Endocrine allergy. Chemical reactions of allergy to endogenous hormones and their treatment." J.Obstet.Gynec.Brit. Emp. 54, 1 (1947)

LEBENSLAUF

Am 24. August 1928 wurde ich als Sohn des Rechtsanwaltes und Notars Dr.jur. Horst Engert und dessen Ehefrau Magdalena geb. Hanke in Bautzen geboren.

Von 1936 bis 1938 besuchte ich die Volksschule in Bautzen. 1938 wurde die Ehe meiner Eltern geschieden. 1939 trat ich in die Oberschule in Dresden ein.

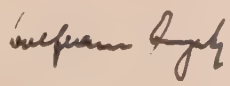
Im Jahre 1944 erfolgte meine Einberufung als Luftwaffenhelfer. Ab 1945 besuchte ich die Oberschule in Bautzen und legte da 1947 die Reifeprüfung ab. 1945 starb mein Vater in Bautzen.

Von 1947 bis 1948 war ich in der Ostzone als Lehrer tätig. 1948 erhielt ich an der Bachschule in Leipzig mein Diplom als Dolmetscher und Auslandskorrespondent für Englisch und war dann als Sekretär und Auslandskorrespondent in Berlin beim Deutschen Außenhandel beschäftigt.

Von 1952 bis 1956 studierte ich an der Universität Würzburg Zahnmedizin und erhielt am 11. März 1957 meine Approbation als Zahnarzt. Zur Zeit bin ich als Assistent in Bischofsheim/Rhön tätig.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.



RUDOLF BAEHR DRUCK- UND WERBETECHNIK
WÜRZBURG KOLOFFSTEINSTR. 5